UNIVERSITÉ DE REIMS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1971 N° 38

THÈSE

DE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Elisabeth LAVILLONNIERE

née le 19 janvier 1946 à Reims

Externe du Centre Hospitalier et Universitaire de Reims

Présentée et soutenue publiquement le 25 OCT. 1971 1971

L'HISTIOCYTOSE X DE L'ENFANT

A PROPOS DE DOUZE OBSERVATIONS

Président : M. M. FANDRE, Professeur

UNIVERSITÉ DE REIMS

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 1971 N° 38

THÈSE

DE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Elisabeth LAVILLONNIERE

née le 19 janvier 1946 à Reims

Externe du Centre Hospitalier et Universitaire de Reims

Présentée et soutenue publiquement le 25 OCT. 1971, 1971

L'HISTIOCYTOSE X DE L'ENFANT
A PROPOS DE DOUZE OBSERVATIONS

Président : M. M. FANDRE, Professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE DE REIMS

FACULTE DE MEDECINE

Etablissement public à caractère scientifique et culturel

Directeur honoraire de l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de REIMS..... M. R. FRANQUET

Doyen honoraire de la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de REIMS..... M. L. VILDE

Professeurs honoraires..... MM. A. JACQUINET
M. LEULIER
R. LEFEVRE

Doyen, Président de l'E.P.C.S.C. : H.GEOFFROY

Professeurs Titulaires

MM.

J. BASTIEN.....	Clinique chirurgicale
J. BOREL.....	Biochimie médicale
H. CHOISY.....	Pharmacologie
G. DROPSY.....	Bactério-Viro-Immunologie
J.M. DUBOIS DE MONTREYNAUD.....	Pathologie expérimentale
H. EZES.....	Clinique obstétricale
M. FANDRE.....	Clinique de Pédiatrie et de Puériculture
H. GEOFFROY.....	Pathologie médicale
P. QUEREUX.....	Anatomie
J. RIVES.....	Pathologie chirurgicale
J. VALEYRE.....	Biophysique médicale

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542728_0011

MM.

L. VILDE..... Clinique médicale

D. ZAGURY..... Histologie-Embryologie

Professeurs Titulaires à titre personnel

MM.

T. CAULET..... Anatomie pathologique

R. NATAF..... Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRES

MM.

G. BOFFA..... Biochimie médicale

P. GAUGE..... Physiologie

Y. GERARD..... Chirurgie générale

G. PETIT MAIRE..... Hygiène, médecine préventive et médecine du travail

J. RISTELHUEBER..... Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET..... Anatomie pathologique

R. LARDENOIS..... Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

MM.

J.J. AINET..... Anatomie pathologique

A. BAJOLET..... Cardiologie

J. BOY..... Hématologie

MM.

L. VILDE..... Clinique médicale

D. ZAGURY..... Histologie-Embryologie

Professeurs Titulaires à titre personnel

MM.

T. CAULET..... Anatomie pathologique

R. NATAF..... Ophtalmologie

PROFESSEURS SANS CHAIRES

MM.

G. BOFFA..... Biochimie médicale

P. GAUGE..... Physiologie

Y. GERARD..... Chirurgie générale

G. PETIT MAIRE..... Hygiène, médecine préventive et médecine du travail

J. RISTELHUEBER..... Thérapeutique

PROFESSEURS CHARGES DE COURS A TITRE PERMANENT

MM.

M. JACQUET..... Anatomie pathologique

R. LARDENOIS..... Pathologie chirurgicale

MAITRES DE CONFERENCE AGREGES

MM.

J.J. AINET..... Anatomie pathologique

A. BAJOLET..... Cardiologie

J. BOY..... Hématologie

MM.

A. CATTAN.....	Cancérologie
R. COFFIN.....	Pédiatrie
P. COUDOUX.....	Médecine générale
G. DELTOUR.....	Biophysique
J. DEVILLE.....	Médecine interne
M. DUFOUR.....	Médecine générale
J. GOUGEON.....	" "
F. GUYOT.....	Neuro-chirurgie
M. HARDEL.....	Cardiologie
S. KOCHMANN.....	Pneumo-phtisiologie
M. LEUTENEGGER.....	Médecine générale
J. MORICE.....	Neuro-Psychiatrie
H. NICAISE.....	Chirurgie Générale
S. PAROT.....	Physiologie
G. PASCALIS.....	Neuro-psychiatrie
F. PENNAFORTE.....	Pédiatrie
M. RANDOUX.....	Chimie biologique
Melle J. RENDOING.....	Anesthésiologie
M. SEGAL.....	Electroradiologie
P. WAHL.....	Gynécologie et obstétrique
P. ZEITOUN.....	Histologie - Embryologie

Secrétaire : R. DOHAIN

Bibliothécaire : J. PITHOIS

Par délibération en date du 9 Février 1968, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

A ma fille,

A notre Maître,

Monsieur le Professeur Michel FANDRE,

- Professeur Titulaire de la Chaire de Clinique Pédiatrique à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims,

Chef du Service de Clinique de Pédiatrie et de Puériculture de l'American Memorial Hospital de REIMS,
(C.H.R. de REIMS),

qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.
Il nous a accueilli dans son service et nous a constamment guidé et encouragé avec la plus extrême bienveillance. Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueux attachement et de notre profonde gratitude pour l'enseignement qu'il nous a prodigué.

A nos juges,

Monsieur le Professeur René COFFIN,

- Maître de Conférence Agrégé de Pédiatrie à la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Reims

- Chef du service de Pédiatrie B du Centre Hospitalier et Universitaire de Reims

en témoignage de notre respectueuse et sincère gratitude pour son enseignement et pour sa bienveillante sollicitude dont il nous entoure.

- Monsieur le Professeur Gérard DROPSY,

. Professeur Titulaire, Bactério-Viro-Immunologie

. Chef de Service -Laboratoire Central-
Bactério-Viro-Parasitologie.

Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre profonde gratitude pour l'accueil bienveillant qu'il nous a réservé dans son service, et pour l'enseignement qu'il a bien voulu nous prodiguer.

- Monsieur le Professeur J.Jacques ADNET,

. Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique

. Biologiste des Hopitaux.

Pour l'intérêt qu'il a bien voulu nous porter en acceptant de juger notre thèse. Qu'il veuille trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

Nous nous proposons d'étudier les 12 cas d'histiocytose X qu'il nous a été donné d'observer dans le service de clinique pédiatrique de l'American Memorial Hospital de REIMS, durant la période de Juin 1962 à Mars 1969.

On désigne sous le terme d'histiocytose X ou d'histiocytose idiopathique une maladie de système tantôt diffuse, tantot localisée, frappant exclusivement le tissu réticulo-histiocytaire, d'étiologie inconnue, caractérisée par un grand polymorphisme clinique et par une évolution prolongée et incertaine.

L'histiocytose X rentre dans le cadre des réticuloses. Rappaport a distingué trois groupes de réticuloses :

1) les proliférations histiocytaires réactionnelles, qui surviennent en réponse à des agents infectieux connus, où sont le résultat de troubles métaboliques.

2) les proliférations systémiques d'histiocytes morphologiquement malins, néoplasiques et de leurs précurseurs. Ce sont les histiocytoses malignes.

3) les proliférations systémiques des histiocytes différenciées qui sont caractéristiques des maladies de Hand-Schüller-Christian, Letterer-Siwe, et du Granulome éosinophile de l'os. Bien qu'à ces histiocytoses il manque les caractères anormaux au point de vue cytologique des proliférations néoplasiques, elles sont néanmoins envahissantes, progressives et d'étiologie inconnue.

RAPPEL HISTOLOGIQUE

Un bref rappel histologique de la définition du système réticulo-endothélial permettra d'admettre d'emblée cette notion de polymorphisme si importante dans le cadre de l'histiocytose X.

Sous le nom de système réticulo-endothélial, certains anatomo-pathologistes (Aschoff, Goldmann) ont groupé des éléments divers :

-les endothéliums de type embryonnaire,

-le tissu réticulé, (rate, ganglions lymphatiques, follicules clos),

-les histiocytes des tissus,

-les monocytes qui seraient identiques quant à leur aspect et peut-être quant à leur nature aux gros leucocytes mononucléaires, encore appelés histiocytes du sang.

Ces cellules d'origine mésenchymateuse sont peu différenciées,; elles sont mobiles ou facilement mobilisables.

Physiologiquement, il s'agit d'un appareil d'accumulation, capable fixer des substances variées grâce à la phagocytose ou à la colloïdopexie.

L'appareil réticulo-endothélial est établi sur une notion physiologique d'accumulation qui implique une variation constante de l'appareil.

Ce terme de système réticulo-endothélial a été jugé impropre par certains (Chèvremont en 1942). D'autres expressions, meilleures, ont été proposées :

- système histiocytaire, par Peterser,
- système des cellules du type histiocytaire (Lévi).

C'est en effet, l'état histiocytaire qui est caractéristique de ce système.

L'histiocyte, ou cellule migratrice au repos, est très polymorphe. Le cytoplasme, réfringent à l'état vivant, est plus sombre après fixation.

Le noyau est assez petit et foncé.

Il semble que " la forme histiocytaire" corresponde à un état fonctionnel et puisse être prise par des éléments d'origines diverses.

H I S T O R I Q U E

Le polymorphisme clinique explique que trois affections aient été décrites initialement, tout à fait indépendantes les unes des autres.

La maladie de Letterer-Siwe du nourrisson décrite en 1924 & 1933, qui associe :

- une fièvre élevée en l'absence de tout processus infectieux,
- une splénomégalie,
- une hépatomégalie,
- des adénopathies multiples,
- des lésions cutanées, principalement sous l'aspect de maculo-papules à composante purpurique ou eczématiforme,
- des manifestations osseuses,
- des signes respiratoires avec infiltration pulmonaire à la radiographie.

Le diagnostic est confirmé par la biopsie.

L'évolution est fatale dans la grande majorité des cas.

La maladie de Hand, Schüller et Christian décrite en 1893, 1915 & 1925 qui est une xanthomatose craniohypophysaire caractérisée par la triade clinique :

- syndrome polyuro-polydypsique,
- lacunes osseuses,
- exophtalmie,

à laquelle s'ajoutent très souvent des manifestations cutanées et viscérales.

Le granulome éosinophile de l'os décrit en 1929 pour la première fois, puis en 1940 par Otani et Lichtenstein. Il apparut très rapidement que le granulome éosinophile faisait partie d'un ensemble morbide plus général.

Ces trois entités cliniques avaient toujours posé des problèmes de classification précise et l'on a vu peu à peu se dégager la théorie de l'unicité de ces trois maladies.

En 1940, Wallgren avait avancé l'hypothèse de l'existence de rapports liant les syndromes de Letterer-Siwe et de Hand-Schüller-Christian, Il avait été troublé par l'apparition successive chez le même malade des signes cliniques des deux syndromes. Il appuyait son hypothèse sur le fait observé que le point de départ de la maladie est représenté

par la prolifération idiopathique de cellules réticulo-endothéliales qui, secondairement, se chargent de lipides et forment des cellules spumeuses.

Quant au granulome éosinophile, c'est en 1942 que Green et Farber, puis Mallory ont proposé de l'inclure dans le cadre des réticulo-endothélioses.

C'est Lichtenstein et ses collaborateures, qui, en 1953, vont donner les bases précises et réglées de l'unicité de ces trois syndromes, et proposer le terme d'"Histiocytose X". Ce pas a été franchi grâce à la multiplication des publications relatives à ces syndromes et des ébauches successives de leur classification.

Dans son article princeps paru dans les archives de Pathologie, en 1953, Lichtenstein rappelle les diverses nomenclatures proposées antérieurement par d'autres auteurs, et les rejette une à une en leur reprochant ou leur manque d'exactitude, ou leur trop grande restriction :

- réticulo-endothéliose, hyperplasie réticulo-endothéliale, granulome réticulo-endothélial, granulome histiocytique, granulome xanthomateux éosinophilique.

Il pense q'un terme construit autour du mot " histiocytose " a le mérite d'exprimer l'idée de réaction proliférative inflammatoire, ce qui est le seul point commun de toutes les expressions pathologiques variées de cette maladie (réaction éosinophilique ou de surcharge lipidique). Le terme " X " fait valoir, selon Lichtenstein, la nécessité d'une recherche intense de l'agent étiologique qui constitue le prochain but à atteindre.

A l'issue de cette étude, Lichtenstein crée un tableau clinique de l'histiocytose X tel qu'il est possible d'y inclure chaque cas observé :

- Histiocytose " X " - localisée à l'os : (Granulome éosinophile solitaire ou multiple)

- Histiocytose " X " - disséminée, aigüe ou subaigüe (syndrome de Letterer-Siwe)
  - avec lésions osseuses (Granulome éosinophile)
  - avec passage à la chronicité (Hand-Schüller-Christian)

- Histiocytose " X " - disséminée, chronique (malade de Hand-Schüller-Christian)
  - avec lésions osseuses (Granulome éosinophile)
  - avec lésions primitives extraosseuses évoquant le granulome éosinophile
  - avec évolution aigüe ou subaigüe (Letterer-Siwe)
  - avec atteinte des os, des poumons, de l'hypophyse, du cerveau, de la peau, des muqueuses, du foie, des ganglions, réalisant des formes cliniques aussi nombreuses que les diverses combinaisons possibles.

Cependant, l'accord n'est pas encore fait sur cette conception nosologique uniciste.

En France, la théorie séparatiste est soutenue par l'école de Strasbourg. Les séparatistes s'appuient sur les dissemblances cliniques et histologiques des trois affections. Ils jugent, de plus, inutile de tenter de prouver cette unicité. Le seul intérêt, selon eux, est de parvenir à classer leur malade dans le cadre de l'une des trois affections pour essayer de prévoir l'évolution.

Par contre, les unicistes s'appuient sur les observations cliniques de plus en plus nombreuses où des signes empruntés aux troix affections existent simultanément ou se succèdent dans le temps.

Le pronostic évolutif de cette maladie est naturellement très variable, selon le tableau clinique réalisé, le nombre, l'importance et le siège des localisations.

Il apparait que l'expression la plus favorable de la maladie est l'atteinte osseuse exclusive, même plurifocale. Ces lésions guérissent spontanément, après curetage, ou radiothérapie. Non traitées, elles évoluent vers la surcharge lipidique et la fibrose, évolution de l'histiocytose X chronique

disséminée. Cependant, devant un granulome éosinophile d'apparence bénin, notre pronostic se doit d'être réservé durant quelques mois d'observation, car il peut fort bien exister une lésion histiocytaire viscérale encore muette et invisible.

La sévérité de l'affection, par contre, semble être liée à la jeunesse du malade. La plupart des cas sévères et mortels relevés dans la littérature sont ceux de nouveaux-nés ou de nourrissons. Ce rapport âge-sévérité n'est cependant pas une règle absolue.

Il apparait donc que le pronostic des histiocytoses X aigües ou subaigües en général grave n'est cependant pas implacablement fatal. De même qu'il existe des poussées évolutives au cours d'une histiocytose X chronique disséminée, type Hand-Schüller-Christian, qui peuvent entrainer la mort, de même, il y a des histiocytoses X aïgues, type Letterer-Siwe qui ont une tendance à la chronicité avec des rémissions durables.

Quant au granulome éosinophile, si sa localisation au niveau de l'os a été reconnue la première, elle n'est actuellement plus la seule. En effet, certaines observations

de la littérature, telles un cas de Mallory, ont rapporté l'existence de granulome éosinophile au niveau de ganglions. Il est également établi qu'il existe des granulomes éosinophiles pulmonaires dont l'histologie est superposable à celle des granulomes éosinophiles de l'os.

De cette intrication de signes cliniques, de pronostic et d'évolutivité, mais de cette évolution histologique logique et applicable aux trois syndromes, il ressort que le tableau pathologique initial est essentiellement celui d'une histiocytose inflammatoire qui peut ou non être accompagnée d'une réaction éosinophile intense, sans montrer, au départ, de tendance significative à la surcharge lipidique. La fibrose observée en fin d'évolution peut être considérée comme une forme de guérison.

Dans les observations que nous allons vous exposer, il faut remarquer à côté des syndromes cliniques dont l'évolution est en accord avec les données anciennes concernant le pronostic, 3 cas particuliers, plus complexes, à priori sévères, dont la bonne évolution actuelle avec un recul de 3 ans est intéressante sur le plan clinique, d'une part, pour appuyer la théorie de l'unicité et sur le plan thérapeutique, d'autre part, pour montrer s'il en est besoin le bien fondé des essais

de stabilisations de l'évolutivité par les corticoïdes, les antimitotiques, la thérapeutique de réanimation cardio - pulmonaire.

ANALYSE DES OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

R... Eric, né le 10-6-62, est hospitalisé le 11-6-62.

Dès la naissance, cet enfant présente :

- un purpura et des lésions cutanées à type de pustules évoluant vers la nécrose disséminées sur tout le corps
- des adénopathies multiples,
- un nodule presternal.

Son état général est très altéré.

Les examens hématologiques d'entrée montre :

- une numération formule sanguine normale,
- une cholestérolémie à 2 g/litre.

A la radiographie du squelette, on observe des images de lacunes à l'emporte-pièce localisées aux os longs, aux os plats, et à la voûte du crâne.

Au point de vue pulmonaire, les deux champs sont le siège d'opacités diffuses, nombreuses.

Le 14-6-62 : sont apparues une hépatomégalie et une splénomégalie. Les localisations cutanées se multiplient.

L'enfant est dyspnéique, cyanosé.

On note des hématémèses et du moelena.

L'enfant décède au 6ème jour.

Biologiquement :

La ponction de ganglions axillaires et inguinaux montre sur les frottis :

" l'absence d'éléments de la lignée lymphoïde et leur remplacement par des cellules de la lignée réticulaire.

1) grandes cellules réticulaires à noyau parfois encore nucléolé mais sans aspect anormal de ces noyaux et de leurs nucléoles; le cytoplasme est fortement basophile et le plus souvent finement vacuolaire (80 à 90 % des éléments)

2) cellules géantes multinucléées possédant 5 à 25 noyaux, d'aspect syncytial dont les noyaux et le cytoplasme sont identiques aux précédents

3) macrophages chargés de débris nucléaires

4) histiocytes jeunes

Les rares éléments observés à côté de ces cellules réticulaires sont :

1) quelques plasmocytes

2) de rares polynucléaires "

(lab. A.M.H. Pr. DROPSY)

La ponction de moelle osseuse au niveau du tibia gauche :

" ramène un suc très pauvre, mais à côté d'éléments des lignées érythroblastiques et granulocytaires peu abondantes, on retrouve de nombreuses cellules réticulaires ayant l'aspect cytologique de celles mises en évidence dans les ganglions".

(Lab. A.M.H. Pr. DROPSY)

Le 18 Juin,

à la numération formule sanguine, une anémie

- à 3 600 000 Globules rouges, 64 % hémoglobine
- une thrombopénie à 16 000

une myélémie avec histiocytes et grandes cellules réticulaires

- monocytes 9 %
- histiocytes 4 %
- cellules réticulaires 6 %.

Il s'agissait d'une forme néo-natale de réticulose histiomonocytaire se généralisant progressivement et rapidement.

On peut rapporter cette observation au cas publié en 1963 par Mauro Amato et à propos duquel il discute le diagnostic différentiel entre histiocytopathie maligne du nouveau-né et leucémie congénitale et où il rapporte de rares cas identiques, 4, publiés jusqu'alors.

(Archives Françaises de Pédiatrie 1964 n° 2)

L'un des signes de diagnostic différentiel essentiels avec la réticulose maligne du nouveau-né est la présence dès le début de lacunes osseuses nombreuses et à l'emporte-pièce. Dans les réticuloses malignes, les lésions osseuses sont exceptionnelles au contraire.

Cet enfant a été traité de façon purement empirique, dans un but de réanimation :

- corticothérapie : 10 mg/ 24 H
- antibiothérapie massive.

OBSERVATION N° 2

L... Denis, 5 ans, est hospitalisé le 23 mars 1965 pour détresse respiratoire nette, avec dyspnée et cyanose. Dans ses antécédents, on note des maladies infantiles banales, d'une part, et d'autre part en 1963 et 1964 de nombreux épisodes d'otite chronique bilatérale pour lesquels il est suivi par un otorhinolaryngologiste qui pratique le 17 Août 1964 un évidement droit avec conservation de l'étrier, du pont, du tympan et du marteau, et à gauche, une antro-atticotomie avec rupture du pont.

Dans les suites opératoires, apparait en Septembre 1964 une masse polypoïde qui comble le conduit dont on fera l'examen histologique le 21 Octobre 1964.

L'évolution sera satisfaisante en Novembre 1964.

Le 20 Février 1965, Denis fait une maladie aigüe, fébrile, étiquetée angine et grippe. Le tableau clinique s'enrichit de toux et d'altération de l'état général qui vont évoluer jusqu'au 21 Mars 1965, date à laquelle l'enfant devient dyspnéique, cyanosé, ce qui motive son hospitalisation le 23 Mars 1965.

A l'entrée, l'enfant est extrêmement dyspnéique et cyanosé, le coeur bat à 160, il est sourd. A l'auscultation pulmonaire, on perçoit des râles crépitantsinspiratoires dans le champ pulmonaire droit, surtout nets à la base, un

silence respiratoire à gauche qui correspond à un zone sonore à la percussion. Une hépatomégalie discrète est retrouvée; il n'y a pas de splénomégalie. Les clichés pulmonaires révèlent un poumon droit bourré de petites images bulleuses; et à gauche un pneumothorax partiel de la grande cavité. On ne note pas d'anomalie biologique importante :

- la numération formule sanguine montre 4 450 000 Globules rouges, 21 000 Globules blancs, 12,50 gr. d'hémoglobine, la vitesse de sédimentation est à 28, 76, 114, le ionogramme, la réserve alcaline sont normaux.

Malgré l'oxygénothérapie, la réanimation entreprise d'urgence, la dyspnée va s'aggraver rapidement, Denis décèdera quelques heures après son entrée dans un état d'asphyxie avec coma.

L'examen histologique a montré que le prélèvement qui avait été fait quelques mois auparavant dans le service d'Oto-rhino-laryngologie était un granulome éosinophile, et d'autre part l'aspect anatomopathologique du poumon de Denis était celui d'une histiocytose X à forme bulleuse :

" L'examen des poumons de cet enfant de 7 ans, décédé dans un tableau de déficience respiratoire aigüe avec pneumothorax de la grande cavité, montre qu'il s'agit de poumons bulleux : l'un des poumons pèse 50 gr, l'autre 100 gr.

" A la coupe, ils sont truffés de cavités. Ces cavités sont de la taille d'une lentille ou parfois d'un pois. Elles sont séparées par des cloisons fibreuses. Le cortex parait bulleux et fibreux. Certaines zones sont plus denses, et toujours le siège de cavités bulleuses. Les bronches cartilagineuses paraissent sub-normales ou modérément déformées.

Histologiquement, l'aspect est identique au niveau des 2 poumons. Les bulles sont de divers types : tantôt il s'agit de cavités tapissées d'un granulome où l'on trouve des histiocytes nombreux, des cellules réticulaires assez grandes à cytoplasme acidophile, à noyau plissé, mêlés de quelques lymphocytes et quelques polynucléaires. L'aspect peut évoquer par places une réaction inflammatoire, et dans l'ensemble il s'agit surtout d'un granulome réticulaire ; tantôt il s'agit de cavités partiellement bordées d'un épithélium bronchiolaire. Cet épithélium bronchiolaire parait par endroits refoulé et inclus dans le granulome cellulaire.

Ce granulome est peu vascularisé. Parfois on observe une distension bronchiolo-alvéolaire manifeste. Il arrive que certains kystes soient

"directement bordées d'une paroi conjonctive. Cette paroi conjonctive est fine et elle n'est jamais complète, car elle est revêtue en de nombreux points d'une épaisse couche granulomateuse réticulaire.

Dans les cloisons inter lobulaires on voit souvent des bulles, qui sont tantôt de distension lymphatique, tantôt des bulles d'emphysème interstitiel. De telles bulles sont parfois proches de la plèvre, et semblent responsables du pneumothorax. En dehors des bulles, on voit des altérations parenchymateuses : soit à type de pneumonie réticulée hypertrophique, soit à type de pneumonie réticulée atrophique. Les bronchioles, non distendues, sont au contraire collabées par les bulles.

Certains territoires alvéolaires sont soit le siège d'une alvéolite oedémateuse ou d'une alvéolite macrophagique, soit le siège d'un processus réticulo-granulomateux. Ce processus granulomateux est une infiltration alvéolaire qui ne détruit pas la trame et la structure du parenchyme.

Les éléments sont souvent monomorphes : ces cellules réticulaires ont souvent un noyau irrégulier et nucléolé. Quelques bronchioles contiennent

un matériel inhalé (matériel cellulosique).
Les bronchioles cartilagineuses semblent distendues. On voit surtout des phénomènes d'hyperplasie mucipare. Les lobules glandulaires paraissent normaux, mais les axes cartilagineux semblent réduits. Au contact de grosses bronches, on voit quelques amas lymphoïdes sans infiltration réticulaire manifeste.
Il s'agit de poumons bulleux : distension alvéolaire et bronchiolo-alvéolaire avec soufflure.
L'aspect évoqué est celui d'une pneumopathie bulleuse avec infiltration réticulaire c'est-à-dire d'une histiocytose pulmonaire à forme bulleuse.
Cet état parait correspondre à un processus de réticulose systématisée.
Il s'accorde très bien avec l'aspect histologique de la lésion de la biopsie masto¨ïdienne prélevée 4 mois auparavant, qui est indiscutablement un granulome éosinophile : réticulose de surcharge avec éléments spuleux et éosinophiles.
(Signalons que dans le processus pulmonaire, on n'a pas retrouvé d'éosinophilie nette) -

(Lab. d'Anatomo Pathologie)
(Centre Hospitalier de Versaill

En conclusion :

Il s'agit d'une forme disséminée d'histiocytose X, d'évolution subaigüe à partir d'un granulome éosinophile, et se terminant par une pneumopathie bulleuse.

OBSERVATION N° 3

P... Dominique, 6 ans, est hospitalisée le 21-10-65, pour douleurs au niveau du genou gauche, sans signes inflammatoires, ni température.

L'examen montre une enfant en bon état général, qui présente seulement une douleur provoquée à la palpation de la face antéro-externe de l'extrémité supérieure du tibia gauche.

A la radiographie, on note un foyer d'ostéolyse situé au niveau de la tubérosité externe du tibia avec amincissement sans rupture de la corticale et réaction périostée.

L'intervention chirurgicale a permis une étude anatomopathologique de la lésion posant le diagnostic de granulome éosinophile, diagnostic confirmé par l'évolution, la cavité disparaissant progressivement (consultation du 19-3-1966).

OBSERVATION N° 4

J... Frédéric, 2 ans 1/2, est hospitalisé le 19-9-1966, pour raideur et douleurs du rachis lombaire, apparues progressivement en 3 semaines, sans notion de traumatisme.

Il s'agit d'un enfant dont l'état général est un peu altéré, et l'examen clinique négatif en dehors de la région lombaire raide et douloureuse.

Les radiographies du rachis nous montrent un pincement de L_2 L_3 et une irrégularité des contours du corps de L_2.

La numération formule sanguine est normale :

- globules rouges 3 700 000
- globules blancs 9 000,

La vitesse de sédimentation est à :

- 43 / 77 /120 .

A l'électrophorèse des protéines, on note une élévation des alpha 2 globulines : 20,5 %, soit 13,5 gr.par litre.

La ponction sternale de la moelle est normale et riche.

La radiographie du squelette complet fait découvrir une lacune de la diaphyse fémorale gauche.

Le curage biopsique de la lésion fémorale le 1-10-66 va poser le diagnostic de granulome éosinophile et en constituer la thérapeutique :

> "La plupart de ces fragments sont constitués par un os compact dont la trame parait relati-

"vement densifiée et dont le tissu médullaire est le siège d'une fibrose lache. Sur les petits fragments provenant du curetage profond on observe un granulome polymorphe. Il comporte de très nombreux éosinophiles, quelques cellules spumeuses, des cellules réticulaires de type histiocytaire, quelques plasmodes plurinucléées. Quelques territoires sont même fibroblastiques.

Conclusion : L'aspect est donc celui d'un granulome éosinophilique de l'os".

(Lab. Anatomo Pathologie
Centre Hosp. Reims, Pr. CAULET

Quant au problème vertébral, pour tenter d'éviter tout traumatisme médullaire et en espérant la cicatrisation de la lésion, l'immobilisation par coquille plâtrée est décidée.

En Février 1967, de nouveaux clichés montrent une aggravation radiologique au niveau de l'espace L_2 L_3 qui tend à s'effacer avec fusion des vertèbres sus et sous jacentes. L'immobilisation plâtrée est encore plus sévère.

En Juillet 1967, Frédéric est réhospitalisé pour bilan. Il ne présente aucun trouble neurologique. Mais ce bilan va révéler de nouvelles localisations osseuses:

- humérus et ompplates gauches,
- crâne : région frontale droite ,
- D_7 .

Par contre, le granulome fémoral curetté en Octobre 1966 est guéri.

Devant les localisations multiples et l'évolutivité de la maladie, un traitement chimiothérapique est institué le 9 Juillet 1967:

0,2 mg à 0,3 mg par Kg de Velbé injecté par voie veineuse chaque semaine selon la numération formule sanguine.

En Décembre 1967, les clichés montrent que la platyspondylie de L_2 et de D_7 est en bonne voie d'ossification, les lacunes fémorales ont disparu, celles de la moitié droite de l'os frontal sont en voie de comblement et celles de l'extrémité supérieure de l'humérus gauche et de l'omoplate gauche ne se sont pas modifiées.

Il n'existe pas de nouvelles localisations.

En Février 1968, la lacune de la moitié droite de l'os frontal est disparue totalement. Celles de l'humérus et de l'omoplate gauche demeurent. Il n'y a plus de lacune sur le fémur gauche.

En Avril 1968, les radios de crâne sont normales, les images humérale et vertébrale restent inchangées.

En Octobre 1968, il n'y a plus de modification de la trame osseuse des membres supérieurs. Il ne persiste que l'aplatissement de L_2 et de D_7.

En Décembre 1968, l'arrêt de la chimiothérapie est décidée. Frédéric a reçu 3 mg de Velbé intraveineux par semaine

durant 16 mois, soit 180 mg. Il n'a plus présenté de nouvelles localisations osseuses, pas de diabète insipide, ni signes cutanés ou pulmonaires, pas d'exophtalmie. Au contraire, il y a eu disparition des lésions osseuses primitives, à l'exception de la platyspondylie irréversible de L_2.

Depuis cette date, l'enfant est toujours suivi en consultation. Son état général est satisfaisant. Il n'y a aucune tuméfaction osseuse, aucune manifestation osseuse, pas de diabète insipide, pas de manifestation pulmonaire.

Biologiquement, le vitesse de sédimentation s'est progressivement normalisée en cours de traitement. Elle reste normale actuellement : 10 / 26 / 87 / le 5-3-1971.

L'enfant ne reçoit plus aucun traitement.

A 7 ans, il mesure 1,20 m., pèse 19,5 Kg.

Il représente donc une histiocytose X localisée à l'os, mais avec foyers multiples, d'évolution subaigüe, puis chronique.

Le diagnostic primitif de granulome éosinophile laissant prévoir un pronostic favorable, précision qui ne fut pas réalisée en raison de la particulière évolutivité du processus. Malgré cela, cette évolutivité a pu être stoppé sans avoir entrainé de gros troubles ni de graves séquelles, grâce à la thérapeutique antimitotique appliquée durant 18 mois.

Sexe : Nom	Masculin R.. Eric	Masculin L.. Denis	Féminin P.. Dominique	Masculin J.. Frédéric
Age de début	1 jour,	5 ans	6 ans	2 ans ½
Etat Général	très altéré,	détresse respiratoire,	normal,	altéré,
Fièvre		+	0	0
Signes cutanés	purpura, pustules nécrotiques, nodule pré-sternal	0	0	0
Signes osseux	+++	0	+	++++
O R L		otites fréquentes G.E. mastoïdien	0	0
Foie	+	+	0	0
Ganglion	++	0	0	0
Rate	++	0	0	0
Poumons	opacités diffuses nombreuses	Pneumothorax à gauche bulles +++	0	0
Evolution	Décès au 6e jour	Décès le jour de l'entrée par asphyxie	bonne évolution après curage biopsique depuis 5 ans	curage biopsique de la lésion fémorale. Puis Velbé 0,1mg à 0,3mg/Kg devant la multiplication des lésions osseuses durant 16 mois. RAS depuis 2 ans

OBSERVATION N° 5

L... Philippe, 3 ans, est admis dans notre service le 19-1-1967, pour un bilan motivé par un état général légèrement altéré depuis quelques mois et une vitesse de sédimentation accélérée à : 106 / 130 / 141.

L'examen d'entrée nous met en présence d'un enfant eutrophique pour lequel on peut relever quelques points pathologiques :

- une splénomégalie modérée,
- des adénopathies cervicales, axillaires et inguinales,
- une dermite du tronc,
- et une dermite d'allure séborrhéique du cuir chevelu, apparue depuis 1 mois.

La numération formule sanguine est normale.

Ce sont les radiographies du squelette qui vont faire porter le diagnostic.

En effet, on y observe :

- au niveau du crâne : 2 lacunes pariétales droite et gauche et 1 lacune frontale,
- au niveau du gril costal : 1 lacune de la 9ème côte gauche,
- des remaniements de type ostéolytique des 2 ailes iliaques et du 1/3 moyen des 2 diaphyses fémorales,
- un foyer d'ostéolyse sur la clavicule droite.

Une biopsie osseuse au niveau d'une lacune est pratiquée en février 1967, qui montre un aspect typique d'un granulome éosinophilique de l'os.

Par ailleurs, l'interrogatoire plus précis des parents révèle que cet enfant présente un diabète insipide depuis environ 7 mois (polydypsie à 2,500 l. environ avec polyurie parallèle).

On pose donc le diagnostic d'histiocytose X disséminée chronique avec localisations cutanées,

osseuses multiples,

et diabète insipide.

L'enfant est soumis à dater du 16-2-1967, à un traitement de Velbé : une injection intraveineuse par semaine, puis tous les 15 jours, puis chaque mois, à la dose de 0,2 mg/Kg.

L'évolution de la maladie de cet enfant sera satisfaisante.

Cliniquement il va bien, sa croissance est normale, il garde un diabète insipide modéré, compatible avec une vie normale, non traité.

Les lésions cutanées du cuir chevelu et du dos persistent, mais atténuées. Il existe à l'inspection une légère exophtalmie qui n'a pas été confirmée par les mesures ophtalmométriques. Quant aux lésions osseuses, elles sont en voie de disparition. L'image thoracique reste normale.

La numération formule sanguine a toujours été strictement normale.

La vitesse de sédimentation s'est normalisée aux environs de Janvier 1969.

Actuellement, il reçoit 5 mg de Velbé chaque mois, il est surveillé hématologiquement chaque mois et radiologiquement 2 fois par an.

En résumé,

Il s'agit d'une histiocytose X, disséminée, chronique, traité par la vincaleucoblastine, évoluant favorablement avec un recul de 4 ans.

OBSERVATION N° 6

T... Thierry, 19 mois, est hospitalisé le 14 Mars 1967, pour tuméfaction latéro-cervicale droite. Cette masse est apparue il y a 1 mois. Elle est mal limitée, non douloureuse, non inflammatoire. Il n'y a pas d'autre adénopathie, ni splénomégalie.

Le reste de l'examen clinique est normal.

Biologiquement, on ne note qu'une vitesse de sédimentation modérément accélérée à : 36 / 70 / 128, en rapport éventuel avec une surinfection au niveau de la tuméfaction, une anémie banale à 8,80 gr. d'hémoglobine. La moelle osseuse est normale.

Une intervention chirurgicale est pratiquée le 2 Avril, elle découvre une masse avec des prolongements assez profonds vers le paquet vasculo-nerveux du cou, masse en partie purulente. Un examen anatomopathologique a permis de porter le diagnostic d'histiocytose X., sans qu'il soit possible de trancher nettement :

> "On observe sur les lames quatre ganglions au niveau desquels on note une dilatation des sinus et des lymphatiques du hyle, une lymphoréticulose et une hyperplasie de follicules avec de volumineux centres clairs. Les mastocytes sont relativement nombreux. Il y a peu

"d'éosinophile. Il y a peu d'histiocytes spumeux. Les autres fragments sont constitués d'une part du muscle strié et d'autre part par un granulome diffus. Ce granulome est polymorphe, richement vascularisé. Il comporte une pullulation des cellules en majorité histiocytaires. Par place ces éléments deviennent spumeux xanthélasmisés. Les lymphocytes sont assez nombreux et l'on voit quelques plasmocytes, quelques polynucléaires assez rarement éosinophiles. Par place la prolifération histiocytaire devient plus dense, elle prend l'aspect de cellules réticulaires disposées en travées soutenues par de grêles fibrilles réticuliniques.
Il s'agit ici d'une réticulogranulomatose : l'aspect évoque une des affections du groupe des affections de l'histiocytose X sans qu'il soit possible de trancher nettement. Il parait plutôt s'agir soit d'un granulome éosinophile atypique ou bien étant donnée la surcharge lipidique, d'une maladie de Hand-Schüller-Christian. L'exploration clinique et en particulier radiologique du squelette serait importante pour corroborer le diagnostic.

(Lab. Anatomo Pathologie

(Centre Hosp. Reg. Reims, Pr. CAULET

Des radiographies de tout le squelette, sont normales, il n'existe aucune manifestation systémique d'histiocytose X, le F.O. est normal, il n'y a pas de diabète insipide.

L'abstention thérapeutique a été décidée pour cette forme très localisée d'histiocytose X.

L'enfant est revu régulièrement en consultation.

Les bilans radiologiques : squelette et poumons, et biologiques (vitesse de sédimentation), successifs restent strictement normaux.

Cliniquement, l'enfant va bien, sa croissance est normale.

On a noté en Juin 1968 des manifestations cutanées batardes pour lesquellesil n'a pas été possible d'affirmer ou d'infirmer catégoriquement une reprise évolutive de l'histiocytose X, et qui n'ont pas été traitées. Le 24-3-1970, Thierry a 4 ans 1/2, il mesure : 1,03 m., pèse : 16,700 Kg.

En admettant qu'il s'agit d'une forme ganglionnaire isolée, cette observation est très intéressante : très peu de cas ont été jusqu'alors publiés. Dans un article de 1966, Nezeloff écrit qu'il existe peut être une dizaine de cas de formes ganglionnaires pures décrits dans les Archives de l'Institut de Pathologie. Il précise par ailleurs, que le diagnostic en est toujours fort difficile car la structure du ganglion est effacée et il existe une prolifération réticulo-histiocytaire granulomateuse, atypique.

OBSERVATION N° 7

R... Francis, 2 ans 1/2, est hospitalisé le 10 Décembre 1967.

A l'entrée, il s'agit d'un enfant hypotrophique, qui présente une détresse respiratoire avec cyanose importante, et une défaillance cardiaque avec troubles du rythme, une hépatosplénomégalie, des oedèmes des membres inférieurs, et une éruption croûteuse siégeant sur le tronc et la face.

Sa température est normale.

Les antécédents de cet enfant sont demeurés impossibles à préciser, mis à part la notion d'otites fréquentes et un mauvais état général depuis Juin 1967.

Les examens complémentaires vont révéler :

- une hyperleucocytose à 22 700 avec polynucléose,
- une augmentation des alpha 2 globulines à 18 % soit 12 gr. par litre.
- à la radiographie pulmonaire, un aspect réticulaire du parenchyme, avec emphysème rétrosternal.
- une déminéralisation généralisée du squelette, sans lésions osseuses.

L'évolution va être rapide et fatale, Si l'état cardiaque s'améliore (rétrocession de l'arythmie) ; l'état respiratoire de l'enfant reste très précaire jusqu'au 10 ème jour, date à laquelle apparaitra un enphysème pulmonaire, puis sous-cutané important. Une trachéotomie n'empêchera pas la mort par asphyxie. Après une période comateuse de quelques heures.

La biopsie cutanée au niveau de l'une des lésions superficielles, réalisée le 12-12-1967, ne permet pas de conclure.

"Il s'agit d'un petit fragment cutané au niveau duquel on voit une lésion superficielle, dans l'ensemble légèrement papuleuse et localisée au niveau de l'épiderme et du derme sous jacent. Cette lésion parait bien limitée. Elle est constituée d'une nécrose éosinophile totale de l'épiderme au niveau de la lésion et de phénomènes nécrotiques type nécrose de coagulation dans le derme papillaire. On y voit quelques fibroblastes altérés. En profondeur cette lésion ne s'étend pas, elle est limitée au derme superficiel et forme une sorte de pastille coagulée en surface. Les vaisseaux plus profonds ne sont pas altérés.

Conclusion :

Il semble donc qu'il s'agisse ici d'un processus nécrotique cutané localisé. L'origine d'un tel processus n'apparait pas sur la coupe. On peut se demander s'il ne pourrait pas s'agir de certaines formes de réticulose cutanée subaigue ou chronique avec nécrose des éléments

"cutanés ; il est possible aussi qu'il s'agisse d'un phénomène de type toxique. Il ne semble pas possible de conclure sur ce fragment".

(Lab. Anatomo Pathologie
Centre Hosp. Rég. Reims Pr. CAULET)

Le diagnostic étant incertain, l'enfant a reçu :

- des analeptiques cardio vasculaires,
- une antibiothérapie massive,
- et une antibiothérapie spécifique antituberculeuse.

Il faut noter que durant les 9 jours d'hospitalisation, la température a varié entre 35°9 et 37°6 avec une poussée à 38°2 la veille du décès.

Le diagnostic précis sera anatomo pathologique :

"Les poumons : l'examen macroscopique du parenchyme pulmonaire qui a été fixé au formol par voie endo-trachéale montre après fixation et coupes, l'existence de multiples bulles, disséminées de façon égale dans tout le parenchyme pulmonaire, séparées entre elles par des cloisons inter-alvéolaires plus ou moins épaissies. Ces cavités sont souvent importantes, confluentes, elles bombent dans la région sous-pleurale réalisant l'aspect de grosses vésicules translucides. La plèvre est épaissie, il existe

"des zones de scissurites. Les ganglions inter-bronchiques et médiastinaux sont modérément hyperplasiques. Les bronches de gros calibre sont normales, les bronchioles et les espaces bronchiolo-alvéolaires se confondent souvent avec les zones bulleuses. En outre, le parenchyme pulmonaire est le siège d'une sclérose importante. Dans l'ensemble il s'agit de l'aspect typique de poumons en "rayon de miel" (HONEYCOMB-LUNG).

L'examen histologique montre l'existence d'une infiltration du parenchyme pulmonaire par des cellules réticulo-histiocytaires, cette infiltration siège au niveau de la paroi bronchique, et au niveau du parenchyme pulmonaire dans les cloisons inter-alvéolaires qui sont épaissies, il existe une réaction épithéliale avec métaplasie cubique du revêtement des cellules alvéolaires, et des réaction d'alvéolite macrophagique. Le phénomène le plus important consiste en la formation de multiples cavités kystiques, qui sont soit bordées par un granulome comportant de nombreux histiocytes xanthélasmisés, soit par une sclérose au niveau de laquelle il persiste quelques cellules histiocytaires. Ces

"cavités comportent parfois en bordure des restes d'épithélium bronchique. Dans l'ensemble il s'agit d'une prolifération histiocytaire, destructrice avec surcharge lipidique de certains histiocytes, en particulier en bordure des kystes. Le granulome qui l'accompagne est peu important. La prolifération réticulo-histiocytaire est bien souvent pure. Ces lésions évolues vers une sclérose bien mis en évidence par les colorations de la réticuline et le trichrome de Masson. Sclérose qui débute dans les régions péri-bronchiques et à la périphérie des kystes. Les ganglions inter-bronchiques et médiastinaux sont le siège d'une infiltration discrète au niveau des sinusoïdes débordant quelquefois sur les cordons et au niveau des centres clairs. Il n'y a pas d'infiltration extra-capsulaire. Dans l'ensemble il s'agit d'un poumon de réticulose, en rayon de miel réalisant l'aspect typique d'une pneumo-réticulose bulleuse (J. MARIE).

Le foie : Le parenchyme hépatique est modifié par une sclérose importante au niveau des espace portes développées principalement au niveau des canaux biliaires et concentriquement à ces

"éléments, elle se prolonge parfois le long des travées de Remak au niveau des sinusoïdes. Elle est composée de fines fibrilles argyrophiles Au sein de ces fibres on remarque des cellules réticulo-histiocytaires persistantes, témoignage d'une infiltration pré-existante ayant évolué vers la sclérose. Au niveau des canaux biliaires de grande taille persistent souvent des infiltrats histiocytaires isolés dans élément granulomateux. Il s'agit d'une sclérose périportale systématisée sans aspect de régénération. Par ailleurs, le foie est le siège d'une stase centro-lobulaire importante avec phénomènes nécrotiques et épaississement des fibres argyrophiles dans la région centro-lobulaire en rapport avec la défaillance cardio-respiratoire. Il n'y a pas de surcharge lipidique, pas de stase biliaire. Les canalicules biliaires sont libres.

La rate et les ganglions lymphatiques : ils sont le siège d'une réticulose pure, qui atteint les sinus et les centres germinatifs ; elle évolue très rapidement vers une sclérose importante, en particulier au niveau de la rate. Au niveau de certains ganglions on remarque une infiltration éosinophilique des cordons avec des microphages,

"il n'y a pas de surcharge lipidique. La réticulose est pratiquement pure et elle évolue très rapidement vers une sclérose importante."

La moëlle osseuse et l'os : le tissu hémopoïétique est sensiblement normal ainsi que la corticale osseuse, il n'y a pas de lésion d'ostéolyse, pas d'infiltration médullaire.

La peau : il existe au niveau des éléments cutanés de type crouteux prélevés des phénomènes de nécrose de l'épiderme et des papilles dermiques qui dont infiltrés par des cellules réticulo histiocytaires. Le derme est le siège d'une sclérose très importante.

Conclusion :

Réticulose histiocytaire maligne (histiocytose X type Lettere-Siwe), lipidique.

Atteinte hépato-splénique,

ganglionnaire (discrète),

cutanée (thoracique);

pulmonaire avec aspect de pneumoréticulose bulleuse, lipidique".

(Lab. Anatomo Pathologie

(Centre Hosp. Rég. Reims, Pr. CAULET)

Cette forme évoquant le syndrome cutanéo-pulmonaire apyrétique décrit par Julien Marie.

OBSERVATION N° 8

H... Gilles, 20 mois,

entre dans notre service le 7 Janvier 1968 pour pâleur intense avec état fébrile depuis 8 jours.

Les antécédents de cet enfant sont banaux. Depuis 3 mois, l'enfant est fatigué, mais garde bon appétit et bon état général.

La maladie débute le 25 Décembre 1967. L'enfant à 39°, il est pâle et fatigué. La fièvre tombe en 48 heures après un traitement par la tifomycine. Le 29, la température est à 38°, la tifomycine est reprise mais ne modifie plus la fièvre. L'état général s'altère et décide de l'hospitalisation.

A l'entrée, on est en présence d'un enfant pâle, subictérique, porteur de nombreuses ecchymoses des crêtes tibiales, d'une gingivorragie et d'une alopécie par plaques.

Le point capital de l'examen est l'existence d'une splénomégalie palpable et percutable et d'une hépatomégalie à 3 TD, ferme, lisse, non douloureuse.

Par ailleurs, il existe des polymicroadénopathies diffuses, jeunes, bien limitées, sans périadénites, non douloureuses.

L'enfant est dyspnéïque, sans signes auscultatoires.

La numération formule sanguine montre :

- une anémie profonde à 1 300 000 globules rouges avec 2,8 gr. d'hemoglobine,

- une leucopénie à 5 600 globules blancs avec 50 % de polynucléaires neutmophiles, 46 % de lymphocytes et 4 % de monocytes,

- une thrombopénie à 25 000,

- une vitesse de sédimentation accélérée à 92 / 150.

Le myélogramme est normal , il n'y a pas de cellules anormales, les 3 lignées y sont représentées normalement. On ne note qu"' un défaut de maturation des granulocytes, une hyperplasie érythroblastique".

(Lab. AMH. Pr. DROPSY)

Les radiographies du crâne et du squelette sont normales.

Les clichés pulmonaires montrent des opacités bilatérales d'aspect pommelé évoquant des infiltrats périhilaires associés à une hyperplasie ganglionnaire bilatérale.

Les ponctions de ganglions et de crête iliaque sont normales.

Après réparation partielle de l'anémie par de nombreuses transfusions, l'état général de l'enfant s'améliore. Mais l'hépatosplénomégalie importante demeure.

Le 17 Janvier, les opacités pulmonaires augmentent en même temps que le pourcentage des monocytes sanguins : 20 %.

Le 23 Janvier, des biopsies vont montrer au niveau d'un ganglion une réaction réticulaire modérée et non spécifique :

" Les sinus sont le siège d'une réaction réticulaire banale avec quelques lymphocytes. Cette réaction se trouve dans la corticale et la médullaire. La population lymphoïde, lymphocytaire et lymphoblastique parait relativement normale. Pas de destruction ni d'infiltration ganglionnaire par des éléments blastiques.

En conclusion :

Ganglion avec réaction réticulaire modérée et non spécifique".

(Lab. Ana. Path. Pr. CAULET)

Au niveau de la crête iliaque, une moelle riche, mais un blocage des 3 lignées et des altérations lytiques des noyaux qui traduisent une agression cellulaire :

" Moelle osseuse riche, mais avec un blocage de l'évolution des 3 lignées et également avec des altérations lytiques des noyaux qui traduisent une agression cellulaire. Ceci, joint à la présence d'éosinophiles et de plasmocytes, est un élément à retenir. Bien qu'on ne puisse éliminer avec certitude un processus malin, l'aspect évoque ici une agression peut être toxique ou infectieuse du tissu hématopoïétique".

(Lab. Ana. Path. Pr. CAULET)

L'évolution va être marquée par des épisodes d'aggravation avec des signes pulmonaires, cardiaques, digestifs et hémorragiques qui rétrocèdent plus ou moins complètement, alors que cliniquement le foie et la rate ne vont cesser de croître pour devenir monstrueux et que biologiquement la leucocytose et le pourcentage des monocytes sanguins ne feront eux aussi que croître.

Le 16 Février, le chiffre des globules blancs est de 47 200 dont 41 % d'éléments monstrueux monocytoïdes, alors que la ponction de moelle ne révèle toujours pas de cellules anormales.

A cette date, l'enfant est mis sous cortancyl, à la dose de 30 mg/ 24 Heure, thérapeutique qui améliore modestement et passagèrement son état général.

Le 27 Février, apparait une éruption de 6 petites papules bleu-rougeatres, évoluant, vers la nécrose, siégeant sur le nez, la tempe droite, le dos et les jambes. La biopsie d'un élément papuleux purpurique de la région dorsale montre :

" un élément vésiculeux dont la basale est représentée par le derme papillaire superficiel qui est modifié par une inflammation très importante il s'agit d'éléments leucocytaires, de cellules réticulaires assez volumineuses et pâles. Ces éléments sont souvent isolés par une discrète trame réticullinique. Plus profondément, on voit des vaisseaux congestifs avec quelques éléments leucocytaires périphériques. Sur les bords de la

"vésicule, on distingue quelques groupes de cellules réticulaires qui forment des amas situés dans les papilles dermiques tuméfiées.

Cet aspect de profil réticulaire superficiellement, intrapapillaire est en faveur d'une réticulose. Dans l'ensemble, il s'agit donc d'une vésicule cutanée, manifestement d'une hématodermie et vraisemblablement d'une réticulose".

(Lab. Ana. Path. Pr. CAULET)

Le 28 Février, l'état général s'aggrave.

L'enfant décède.

La dernière numération formule sanguine montre une anémie à 1 720 000 globules rouges, une leucocytose à 70 000 globules blancs avec 44 % d'éléments monocytoïdes, une thrombopénie à 50 000.

L'examen anatomopathologique fera porter le diagnostic de réticulose histiocytaire, à forme leucémoïde terminale avec atteinte hépatosplénique, ganglionnaire, médullaire, pulmonaire, cutanée et rénale :

"Les poumons : le parenchyme pulmonaire examiné après fixation formolée montre à la coupe l'existence de multiples ganglions inter-bronchiques et inter-trachéobronchiques hyperplasiques. On retrouve par ailleurs une hyperplasie ganglionnaire au niveau du médiastin dans les régions latéro-trachéales. Le parenchyme pulmonaire est modifié, il a un aspect polychrome, avec associa-

"tion de zones hémorragiques, de zones blanchâtres, cependant il reste homogène, il n'y a pas de formation bulleuse, pas de destruction parenchymateuse. L'examen histologique met en évidence une infiltration au niveau du tissu inter-alvéolaire, diffuse, composée de cellules histiocytaires de cellules mononucléées. Il n'y a pas de polynucléaires. Par endroits, les infiltrats sont plus importants, arrondis, et massifs.

Ils occupent plusieurs espaces alvéolaires.

Au niveau des zones d'infiltration interstielle On note souvent une réaction d'alvéolite macrophagique, oedémateuse, ou hémorragique. On retrouve une infiltration histiocytaire au niveau des sous-muqueuses bronchiques sans destruction bronchique.

Les ganglions inter-bronchiques et inter-trachéobronchiques sont homogénéisés par l'infiltrat réticulo-histiocytaire qui envahit également le résidu thymique au niveau duquel on note des cellules à noyau monstrueux, polylobés qui sont des corpuscules de Hassal dégénérés.

Il n'y a pas de surcharge lipidique ni d'aspect polymorphe granulomateux. La prolifération réticulo-histiocytaire est pure.

Le foie : le parenchyme hépatique est le siège

"d'une stase;par ailleurs, il existe des infiltrats cellulaires au niveau des espaces portes et également au niveau des sinusoïdes qui sont dilatés. Il s'agit d'une infiltration diffuse.

La rate et les ganglions : il existe une homogénéisation du tissu spléno-ganglionnaire par un infiltrat cellulaire diffus au niveau des sinusoïdes, au niveau des cordons, ne permettant plus d'individualiser la pulpe blanche des centres germinatifs.

Les cellules qui composent cet infiltrat sont assez volumineuses avec un noyau soit arrondi, quelquefois encoché, ailleurs réniforme. La chromatine nucléaire est irrégulièrement disposée. Il existe souvent un hyperchromatisme nucléaire. La prolifération reste bien cantonnée au niveau du ganglion. La capsule ganglionnaire n'est jamais dépassée sur les prélèvements examinés.

La moelle osseuse : on retrouve au niveau de la moelle osseuse une infiltration massive en éléments réticulo-histiocytaires et monocytaires. Il n'y a pas de destruction osseuse évidente. Cependant, la prolifération dépasse l'os et infiltre largement les parties molles péri-osseuses

La peau : les fragments prélevés au niveau d'éléments cutanés de type vésiculaire montrent un

"infiltrat situé au niveau des papilles dermiques fait de cellules assez pâles, associées à des éléments inflammatoires : leucocytes neutrophiles éosinophiles, l'épiderme est ulcéré, nécrotique. L'aspect est en faveur d'une hémato-dermie, à type de réticulose cutanée"

(Dr C. HOPFNER)

(Lab. Ana. Path. Pr. CAULET)

On peut donc diviser l'évolution de cette maladie en 3 périodes :

1) une phase d'anémie avec état grippal subfébrile,

2) une phase d'anémie avec splénomégalie essentielle,

3) enfin, une phase terminale leucémoïde.

La thérapeutique soumise à l'enfant avait été la suivante :

- Cortancyl 30 mg/ 24 H,
- Antibiothérapie massive,
- Antibiothérapie spécifique anti-tuberculeuse, le diagnostic de tuberculose hépatosplénique ayant été soulevé.

Sexe : Nom	Masculin L.. Philippe	Masculin T.. Thierry	Masculin R.. Francis	Masculin H.. Gilles
Age de début	3 ans	19 mois	2 ans $\frac{1}{2}$	20 mois
Etat Général	modérément altéré	normal	détresse respiratoire, déficience cardiaque	altéré
Fièvre	0	0	0	+
Signes cutanés	lésions du tronc et du cuir chevelu	0	éruption tronc + face	purpura ecchymoses, éruption papulo-nécrotique
Signes osseux	+++	0	0	0
O R L	0	0	otites fréquentes	
Foie	0	0	++	++
Ganglion	++	+	0	++
Rate	+	0	++	+++
Poumons	0	0	détresse, images réticulonodulaires diffuses	dyspnée opacités pommelées bilatérales
Evolution	bonne évolution depuis 4 ans avec Velbé	bonne évolution sans traitement depuis 3 ans $\frac{1}{2}$	décès au 10e jour par asphyxie	décès après 2 mois d'évolution

OBSERVATION N° 9

S... Laurent, 3 mois,

est hospitalisé le 27 Mars 1968, pour tuméfaction douloureuse de la jambe gauche.

A l'examen on est en présence d'un bel enfant eutrophique, en parfait état général.

On note une attitude en psoïtis de la jambe gauche, aucune modification des téguments.

A la palpation, on perçoit une tumeur de la crête tibiale au niveau du tiers inférieur, osseuse, bien limitée, douloureuse.

Par ailleurs, il existe des hernies inguinales bilatérales avec botriomycome de la bourse gauche.

Les radiographies pratiquées vont montrer des images lytiques au niveau de la moitié inférieure du tibia gauche, au niveau du tiers moyen de la partie postérieur du fémur droit, et au niveau du plateau tibial droit.

Le diagnostic de granulome éosinophile a été affirmé par le curage biopsique de la lésion tibiale gauche :

> "Aspect typique de granulome éosinophile avec zones compactes et zones plus lâches et granulomateuses, des zones vasculaires et des zones qui s'infiltrent dans le tissu médullaire. Ce granulome est formé d'amas dispersés de polynucléaires éosinophiles. Quelquefois les éosinophiles se

"mêlent à d'autres cellules de la lignée histiocytaire qui sont très nombreuses. Ce sont des cellules globuleuses à cytoplasme souvent basophile ou plus ou moins spongieux. La vascularisation est importante, de type capillaire. L'endothélium est turgescent. La moelle, à la ponction sternale, est sensiblement normale".

(Lab. AMH. Pr. DROPSY)

Le reste du squelette était normal.

Biologiquement, rien de pathologique :

- la vitesse de sédimentation est à 7 / 21,
- les alpha 2 globulines à 16 % soit 9,5 gr./l.
- les gamma globulines basses.

L'enfant a été revu très régulièrement en consultation. Dès septembre 1968, les images anormales des fémur et tibia droits avaient disparu et le granulome du tibia gauche était cicatrisé. 2 ans après, l'état général de l'enfant et les radiographies de son squelette sont toujours normaux.

En décembre 1970, il a 3 ans, il mesure 96 cm, il pèse 14,400 Kgs.

Sa vitesse de sédimentation est à 8 / 24 / 89.

OBSERVATION N° 10

T... Cypriano, 8 ans 1/2,

est hospitalisé le 12 Juin 1968, pour remaniement du 7ème arc costal gauche avec réaction pleurale.

Il n'y a rien de patent à noter dans les antécédents de cet enfant.

Le début de la maladie remonte à 15 jours : l'enfant est tombé; la douleur persistante a motivé la radiographie du gril costal.

L'examen clinique montre une tuméfaction un peu douloureuse au niveau de la 7ème côte gauche, sans aucun signe inflammatoire. L'état général est satisfaisant.

Les clichés radiologiques révèlent une petite image d'ostéolyse de l'arc antérieur, bien limitée par un liseré de condensation osseuse, sans rupture de la corticale.

Le reste du squelette est normal.

La biologie ne met en évidence qu'une accélération modérée de la vitesse de sédimentation : 26 / 55.

Une biopsie osseuse est pratiquée en milieu chirurgical le 18 Juin. Les résultats anatomo-pathologiques et bactériologiques posent le diagnostic : granulome éosinophile à développement juxta osseux avec surinfection à staphylocoque.

L'enfant a quitté l'hopital le 28 Juin :

"Granulome avec bourgeonnement vasculaire important, infiltrat subaigu riche en polynucléaires. On y voit des cellules rondes, nombreuses, parfois des éléments réticulaires. Il y a une sclérose nette avec infiltrats, subaigus péri-vasculaires riches en plasmocytes et en polynucléaires neutrophiles. Il n'y a pas de suppuration, ni de résorption d'hémosidérine.

Le fragment osseux est une corticale de côte avec un périoste un peu épaissi. Beaucoup de polynucléaires sont des éosinophiles plus ou moins dégranulés, et beaucoup de cellules réticulaires prennent le type histiocytaire.

En conclusion :

Il s'agit d'un granulome éosinophile à développement justa osseux".

(Lab. Ana. Path. Pr. CAULET)

Depuis, il est revu en consultation, régulièrement.

L'image osseuse demeure inchangée. Le reste du squelette est normal, l'enfant va bien.

Il ne reçoit aucun traitement.

Le 5 Février 1971, après 2 ans 1/2 de recul, il a 11ans 2 mois, mesure 1,30 m., pèse 32,400 Kgs.

Il est considéré comme guéri.

OBSERVATION N° 11

J... Eric, 18 mois,

est hospitalisé le 3 Mars 1969, en vue d'examens complémentaires après la découverte d'une tuméfaction pré et sus-auriculaire gauche ayant abouti au diagnostic de Réticulose.

Eric est un garçon sans antécédents notables.

Il y a 3 mois, une tuméfaction de la région auriculaire est apparue, sans aucun autre signe clinique, en particulier pulmonaire, sans température, sans retentissement important sur l'état général. Il est toutefois à noter qu'Eric présente pratiquement depuis sa naissance des lésions cutanées qualifiées d'eczéma au niveau du tronc, et du crâne.

Le 17 Février, l'enfant est examiné par un otorhinolaryngologiste qui constate l'existence d'un bourgeon du conduit auditif externe gauche.

L'examen anatomopathologique d'un fragment biopsié va montrer qu'il s'agit d'un granulome polymorphe de type histiocytaire et réticulaire. Ce diagnostic sera confirmé par une seconde biopsie.

Une radiographie du squelette est alors pratiquée. Elle montre de nombreuses lacunes osseuses, surtout au niveau des pariétaux droit et gauche, de l'écaille du temporal gauche, en regard de la tuméfaction pré et sus-auriculaire. Il existe aussi des lacunes sur les 3ème, 5ème et 8ème côtes gauches, ainsi que deux lacunes sur l'aile iliaque gauche. Enfin, la

radiographie pulmonaire montre une image de réticulose typique. Il n'y a aucun signe fonctionnel respiratoire.

L'examen clinique montre un enfant pâle porteur d'une tuméfaction pré et sus-auriculaire gauche indolore, tendue, fixe.

Il existe une hépatomégalie à un travers de doigt, sans splénomégalie, ni adénopathie.

Par ailleurs, il existe sur le tronc et le cuir chevelu de cet enfant des lésions cutanées qui par leur localisation, l'absence de prurit et l'existence de purpura évoquent des manifestations cutanées de la réticulose.

Devant ce tableau clinique, le diagnostic de réticulose X , à localisations osseuses, cutanées et pulmonaires ne fait plus de doute.

L'enfant est hospitalisé pour que soient pratiquées des biopsies osseuses et cutanées, quelques examens biologiques complémentaires et pour établir qu'il n'existe pas de diabète insipide.

La numération formule sanguine montrera une anémie hypochrome banale, la vitesse de sédimentation est accélérée à 73 / 108.

Au niveau d'une lacune crânienne l'examen histologique montre que :

> " Ce fragment a un aspect identique à celui examiné au niveau de la région auriculaire. Il s'agit d'une prolifération de cellules histiocytaires à noyau souvent un peu irrégulier,

"nucléolé. Le cytoplasme est en général acidophile, parfois surchargé de matériel vacuolaire. Les polynucléaires sont peu nombreux. On voit néanmoins par place quelques éosinophiles.

Conclusion :

Il s'agit donc d'un aspect typique d'histiocytose X, à localisation osseuse, dans le cas particulier. Il est intéressant de noter ici un aspect transitionnel qui, par endroits même, est celui d'un granulome éosinophile alors que dans les localisations sous-cutanées, il s'agissait d'une forme à surcharge lipidique pure, telle que l'on en observe dans la maladie de Hand-Schüller-Christian".

(Lab. Ana. Path. Pr. CAULET)
(C.H.R. REIMS)

A la biopsie cutanée;

" Il s'agit d'un aspect typique de localisation cutanée d'histiocytose. Les éléments cellulaires s'agglomèrent sous l'épiderme, formant même des nids intra-dermiques.

Ce fait indiquerait que cette réticulose lipidique est diffuse".

(Lab. Ana. Path. Pr. CAULET)

L'enfant est soumis à une corticothérapie quotidienne à la dose de 2 mg/Kg, soit 22 mg/ 24 Heures.

Et à un traitement antimitotique : Velbé : 0,3 mg/Kg chaque semaine si le chiffre des globules blancs le permet.

Les lésions cutanées commencent à régresser en Avril 1969, ainsi que les tuméfactions crâniennes.

Des tentatives d'arrêt progressif du traitement corticoïdes vont entrainer en Juin 1969 l'apparition de signes fonctionnels et radiologiques pulmonaires qui vont conduire à reprendre la thérapeutique antérieure.

Un nouvel essai est pratiqué en Semptembre 1969, mais des signes cutanés apparaissent qui forceront à conserver une corticothérapie de 5 mg/jour. Les antimitotiques (Velbé) seront administrés à partir du 20 Février 1970 chaque quinzaine, puis chaque mois, au lieu de chaque semaine, sans changement notoire dans l'évolution de la maladie de cet enfant.

Un bilan osseux est pratiqué en Septembre 1970 : les lacunes crâniennes persistent, mais sont en voie d'amélioration, de condensation.

La lacune de l'aile iliaque gauche est elle aussi en régression. Celles des côtes ne sont plus visibles.

La corticothérapie à 5 mg/jour est passée à 5 mg tous les 2 jours en Septembre 1970, puis arrêtée sans manifestations cliniques particulières.

Après 20 mois d'évolution, l'état général de l'enfant est bon ; sa croissance est normale, les signes osseux et cutanés de la maladie sont en régression.

A 3 ans,8 mois ; il pèse 15,200 Kgs, mesure 92 cm. Il a un éveil psychomoteur normal.

Il mène une vie normale.

Biologiquement, la vitesse de sédimentation est restée très longtemps accélérée :

- 73 / 108 / le 4 Mars 1969,
- 45 / 91/ le 22 Avril 1969,
- 13 / 36 / le 13 Avril 1971.

OBSERVATION N° 12

C... Eric, 11 ans,

consulte dans le service de chirurgie infantile le 23 Mars 1969 à l'occasion d'un traumatisme du menton sans gravité.

Les radiographies du crâne pratiquées systématiquement ne montrent pas de lésion traumatique osseuse, mais deux images de lacunes osseuses visibles sur le cliché de face surtout : lacunes pariétales droite et gauche, beaucoup plus discrète à gauche.

Ces lacunes évoquant un granulome éosinophile, l'enfant est tout d'abord suivi en consultation.

Les clichés de crâne demeurent inchangés le 5 Juin 69

Le 7 Juillet 1969, l'intervention est décidée en vue d'un curetage biopsique. Mais, ceci n'est pas réalisé. On ne retrouve pas la lésion à l'intervention.

L'enfant sort et continue d'être suivi radiologiquement :

- le 4 Septembre 1969 : persistance des mêmes lacunes,
- le 25 Septembre 1969 : persistances des mêmes lacune

Par ailleurs, le 12 Mars 1970, l'examen clinique est strictement normal, l'examen radiologique du reste du squelette est normal.

Sexe / Nom	Masculin S.. Laurent	Masculin T.. Cypriano	Masculin J.. Eric	Masculin C.. Eric
Age de début	3 mois	8 ans $\frac{1}{2}$	18 mois	11 ans
Etat Général	normal	normal	modérément altéré	normal
Fièvre	0	0	0	0
Signes cutanés	0	0	lésions eczématiformes + purpura au niveau du tronc et du crâne	0
Signes osseux	+	+	+++	+
O R L	0	0	granulome histiocytaire et réticulaire du conduit auditif externe	0
Foie	0	0	+	0
Ganglion	0	0	0	0
Rate	0	0	0	0
Poumons	0	0	opacités diffuses des 2 champs	0
Evolution	bonne évolution après curage biopsique depuis 2 ans $\frac{1}{2}$	bonne évolution depuis 2 ans - 3 Mois après curage biopsique	bonne évolution depuis 20 mois après traitement corticoïde + antimitotique	pas de traitement bonne évolution

LOCALISATIONS OSSEUSES

NOM	Crâne	Gril costal	Rachis	Os longs	Os plats
C.. Eric	Pariétal D et G				
S.. Laurent				Tibia G Fémur D Plateau tibia D	
P.. Dominique				tibia G	
T.. Cypriano		7e. Côte			
J.. Frédéric	Frontal D		L_2 L_3 D_7	Fémur G Humérus G	Omoplate G
R.. Eric	Pariétal D			Fémurs Tibias	Aile iliaque
J.. Eric	Pariétal D et G Temporal D et G	3e, 5e, 8e, côtes			Aile iliaque
L.. Philippe	Pariétal D et G Frontal	9e, côte		2 Fémurs	2 ailes

EVOLUTION SELON LA CLASSIFICATION DE LICHTENSTEIN

NOM	Classification	Traitement	Evolution
R.. Eric	H. X. aigüe disséminée	Réanimation	Décès au 6e. jour
L.. Denis	H. X. aigüe disséminée	Réanimation	Décès au 1er jour
P.. Dominique	H. X. localisée	Curetage	Bonne, avec 6 mois de recul
J.. Frédéric	H. X. localisée	Velbé	Bonne, avec 4 ans 1/2 de recul
L.. Philippe	H. X. disséminée chronique	Velbé	Bonne, avec 4 ans 1/2 de recul
T.. Thierry	H. X. disséminée chronique	Abstention	Bonne, avec 3 ans de recul
R.. Francis	H. X. aigüe disséminée	Réanimation	Décès au 10e. jour
H.. Gilles	H. X. aigüe disséminée	Réanimation	Décès après 2 mois d'évolution
S.. Laurent	H. X. localisée	Curetage et rien	Bonne, avec 2 ans 1/2 de recul
T.. Cypriano	H. X. localisée	Curetage	Bonne, avec 3 ans de recul
J.. Eric	H. X. disséminée et chronique	Velbé, plus Corticoïdes	Bonne, avec 2 ans 1/2 de recul
C.. Eric	H. X. localisée	Abstention	Bonne, avec 1 an de recul

Ce ces 12 observations, l'on peut trier quelques conclusions particulières.

Tout d'abord sur la notion de fréquence : ces 12 cas ont été observés en 6 ans et 8 mois, alors que 16 868 enfants sont entrés dans le service durant cette même période, soit 1 cas pour 1 405 admissions. Cette fréquence nous semble un peu supérieure aux chiffres relevés dans la littérature actuelle.

Sur ces 12 cas, 11 concernent des garçons, 1 seul concerne 1 fille, donc il y a dans notre groupe, une prédominance nette du sexe masculin, prédominance déjà notée dans d'autres séries de publications.

L'âge de début est variable, entre 1 jour et 11 ans, avec :

- 2 cas chez le nourrisson,
- 10 cas dans la première enfance.

Rien de pathologique n'a été retrouvé dans la fratrie de ces enfants, ni chez leurs parents.

Quant aux syndromes réalisés, ils sont très divers et polymorphes, (observations n° 3,4,9,10,12). Dans 5 cas, seuls des signes osseux existaient ; dans un seul cas la localisation était multiple. L'évolution de ces 5 cas est chronique Dans 5 autres cas, (observations n° 1,2,7,8,11), il s'agit de formes aigües ou subaigües, réalisant :

- deux syndromes cutané, pulmonaire et osseux(observ. n° 1 et 11).

- deux syndromes cutanéo-pulmonaire (observ. n° 7 et 8

- un syndrome pulmonaire seul (observ. n° 2).

Il reste une forme monoviscérale : ganglionnaire d'évolution chronique (observ. n° 6), et une forme cutanéo-osseuse chronique évoquant le syndrome de Hand-Schüller-Christian (Observ. n° 5).

Il nous semble intéressant de faire remarquer la diversité des signes d'appel retrouvés :

- dans les 5 formes localisées à évolution chronique;

- la douleur à la radiographie dans 2 cas, (observ. 3 et 10

- douleur et tuméfaction dans 1 cas, (observ. n° 9)

- radiographie systématique dans 1 cas,

- raideur rachidienne dans 1 cas, (observ. n° 4),

L'anamnèse n'a permis de retrouvé aucun signe de début pour ces 5 observations :

- dans les 7 formes disséminées, d'évolution aigües ou subaigües, le polymorphisme est beaucoup plus net :

- altération banale de l'état général dans l'observation n° 5

- dans l'observation n° 6, apparition d'une tuméfaction latéro-cervicale,

- détresse respiratoire sévère dans les cas 2 et 7,

- tuméfaction auriculaire dans 1 cas, (observ. n° 11),

- syndrome fébrile rebelle à une antibiothérapie intense dans le cas de l'observation n° 8,

- tableau général associant des signes généraux, cutanés dans l'observation de la forme aigüe disséminée du nouveau-né (observ. n° 1).

L'anamnèse a permis de retrouver quelques signes de début :

- dans 3 cas (observ. n° 2, 7 et 11), des otites fréquentes ont été notées dans les mois ou années précédent le diagnostic d'histiocytose X,

- dans 1 cas (observ. n° 11), l'enfant portait des lésions cutanées bâtardes depuis les premiers mois de sa vie, alors que l'histiocytose X a été diagnostiquée à l'âge de 15 mois.

Quant à l'aspect clinique réalisé au cours de l'évolution de la maladie, nous nous proposons de le rappeler, en comparant avec ce que nous avons observé au cours de notre travail.

I - Dans la forme localisée : le granulome éosinophile représente la localisation la plus fréquente, la moins sévère et la mieux connue de l'hisitiocytose X (5 cas sur 11 dans notre travail). Il survient le plus souvent chez des adolescents 60 % des malades ont moins de 20 ans, et 35 % moins de 10 ans (3 mois à 11 ans pour nos observations).

La douleur constitue dans près de 90 % (3 cas sur 5) des cas le symptôme initial, une fracture pathologique est rarement révélatrice. Parfois, il s'agira de la découverte d'une tuméfaction osseuse tantôt mollasse, tantôt dure, adhérente à l'os (1 cas).

Les os plats du crâne et des ceintures sont le plus souvent atteints. Les localisations rachidiennes sont relativement fréquentes (6 cas sur 52 dans la série de Nezelof, 1 cas sur nos 11 observations). Elles exposent très rarement à des accidents de compression et même de section médullaire. Plus souvent, tel est notre cas, survient sans complication neurologique un effondrement vertébral créant une vertebra plana souvent, mais non fatalement définitive. On peut rappeler à cette occasion que les platyspondylies infantiles reconnaissent à leur origine plus souvent le granulome éosinophile qu'une ostéochondrite.

L'examen radiologique lors de ces atteintes osseuses de l'histiocytose X est fondamental, montrent une image lacunaire de taille variable, aux bords irréguliers et flous, dont la clarté est homogène ; le cortex osseux est rompu et les parties molles peuvent être envahies. On ne note pas habituellement de réaction périostée. Dans cette forme, l'état général de l'enfant est rarement altéré, Les investigations biologiques sont normales.

C'est l'examen histologique qui confirmera le diagnostic.

La découverte d'un granulome éosinophile signifie aujourd'hui le diagnostic d'une histiocytose X, et impose la recherche attentive d'autres localisations osseuses et viscérales, et une surveillance prolongée du malade.

II - les formes disséminées :

A) l'histiocytose X aigüe ou subaigüe généralisée ou maladie de Letterer-Siwe.

Cette affection touche essentiellement les nourrissons et les enfants de moins de 2 ans.

Cette maladie se présente sous différents aspects cliniques déterminés par le territoire tissulaire ou viscéral qui inaugure la prolifération excessive et désordonnée du tissu histiocytaire, réalisant 4 variétés principales :

1°) la réticulose cutanéo-pulmonaire apyrétique, décrite par Julien Marie où l'on insiste sur la localisation pulmonaire ou pneumo-réticulo-bulleuse dite en rayon de miel ("Honeycom lungs"), (observ. n° 7).

Variété la moins rare des réticuloses du nourrisson, elle débute :

- soit par une éruption,
- soit par une gène respiratoire.

C'est le cas de notre observation n° 8.

L'éruption prédomine au tronc et au cuir chevelu ; elle est maculo-crouteuse discrètement purpurique, prurigineuse, s'accompagnant de lésions de grattage.

Ces lésions peuvent être moins spécifiques, à type d'éczema séborrhéique, de placards érythémateux et prurigineux.

Le syndrome pulmonaire est réalisé par une polypnée et une cyanose. Percussion et auscultation sont normales.

Le reste de l'examen est banal. L'état général peut être conservé. On insiste sur le caractère apyrétique.

La radiographie pulmonaire est l'examen complémentaire fondamental, montrant :

- une diminution de la transparence des poumons, des opacités floues, diffuses, non homogènes avec d'innombrables micronodules et quelquefois des éléments bulleux plus évidents à l'examen anatomique.

Les radiographies du reste du squelette sont normales.

Les investigations biologiques ne montrent rien de spécifique. Il n'existe jamais d'éléments blastiques.

L'examen qui affirme le diagnostic est la biopsie d'un élément cutané.

L'évolution se fait par poussées avec aggravation des manifestations pulmonaire, pour aboutir à la mort par asphyxie progressive ou hâtée par la survenue brutale d'un pneumo-thorax ou d'un emphysème médiastinal.

La thérapeutique actuelle : antibiothérapie, corticothérapie, réanimation cardio-respiratoire, permet parfois une amélioration appréciable avec passage à une forme chronique.

2°) la réticulose à forme initialement osseuse de type Siwe.

Il existe cliniquement une anomalie du squelette, identique à celle du granulome éosinophile, et en quelques mois apparait :

- du système ganglio-splénique,
- cutanée avec parfois atteinte de la muqueuse gingivale entrainant l'expulsion dentaire,
- et pulmonaire réalisant une pneumo-réticulose bulleuse.

L'hyperthermie apparait et l'évolution se fait vers la cachexie avec anémie et mort en quelques semaines.

3°) La forme initialement ictérique décrite par Wallgren, se traduisant par :

- un ictère généralisé cutanéo-muqueux de type rétentionnel,
- une hépatomégalie d'apparence cirrhotique avec rate palpable,
- des réticulides cutanées d'apparition plus ou moins tardive, qui permettent d'affirmer la nature de l'affection.

L'évolution est rapidement mortelle avec amaigrissement, anémie et fièvre.

4°) la quatrième variété clinique de ces histiocytoses aigües disséminées réalise le tableau de la réticulose hitiocytaire aigüe maligne leucémiforme décrite par Letterer.

De début brusque, elle associe :

- un syndrome cutané fait de purpura accompagné parfois d'hémorragies,

- une rate volumineuse, ferme, indolore,

- des adénopathies multiples tantôt petites, fermes et indolentes, ou volumineuses et mollasses,

- la fièvre est constante, parfois rattaché à une infection auriculaire suppurée. En fait, elle traduit la maladie "maligne" du système réticulo-endothélial. L'anémie est sévère, avec tendance à la lymphocytose, et à la monocytose, mais sans cellules anormales.

L'évolution est rapide, vers la mort.

B) Quant à l'histiocytose X chronique disséminée, elle représente des aspects cliniques divers dont le syndrome le plus représentatif est la maladie de Hand-Schüller-Christian ou xanthomatose crânio-hypophysaire.

Les sujets de 2 à 6 ans sont les plus touchés.

On retrouve :

- des lésions osseuses, en général multiples, souvent au niveau de l'os temporal. L'otite chronique ou intermittente

est fréquente. La biopsie de ces lésions montre plus souvent l'aspect du granulome éosinophile que celui du xanthogranulome.

- le diabète insipide est d'intensité variable, contrôlé par la post-hypophyse.

Il est lié à l'extension d'un tissu xantho-granulomateux vers la base du crâne, l'hypophyse, le tuber et le plancher du 3ème ventricule. Une fois installé, ce diabète insipide ne régresse plus.

- l'exophtalmie, signe moins constant, généralement asymétrique, et variable en cours d'évolution.

Notre observation n° 5 réalise bien ce triple syndrome

A côté de ces formes disséminées, des travaux récents ont mis en évidence des atteintes mono-viscérales chroniques, plus difficilement rattachées à leur véritable cause, et réalisant :

- un granulome éosinophile pulmonaire, plus fréquent chez l'adulte dont le diagnostic est seulement histologique,

- des localisations ganglionnaires avec poussées évolutives s'accompagnant de nécrose ou de fistulisation,

- des localisations bucco-dentaires, génitales et anales qui représentent le plus souvent le début d'une forme généralisée.

C'est sous l'angle histologique que l'on fait la preuve encore plus convaincante de l'unicité des trois syndromes constituant l'histiocytose X.

L'image des trois affections étaient classiquement bien différenciées :

- prolifération réticulo-histiocytaire monomorphe et généralisée de la maladie de Letterer-Siwe,

prédominance de cellules spumeuses dans la maladie de Hand-Schüller-Christian,

- granulome riche en éosinophiles et localisé dans le granulome éosinophile.

Wallgren, en 1940, estimait que ces réticuloses comportent 4 stades évolutifs pouvant se succéder ou coexister et qui correspondent grossièrement aux différents tableaux clinique

- phase hyperplasique sans surcharge lipidique, sans éosinophilie, caractérisée par la prolifération massive de cellules histiocytaires, qui correspondrait à la forme de Letterer-Siwe,

- phase granulomateuse avec apparition de cellules géantes et d'éosinophiles, correspondant au granulome éosinophile de l'os,

- phase xanthomateuse, les histiocytes se transformant par surcharge lipidique en cellules spumeuses, se rattachant à la maladie de Hand-Schüller-Christian

- phase fibreuse avec raréfaction des éléments cellulaires, et majoration des cellules fibreuses, qui marquerait

la fin de l'évolutivité de la maladie, la "guérison" de l'histiocytose X.

En 1944, Engelbreth et Teilman ont donné une description anatomique superposable. En fait, ce qui domine l'histologie, c'est l'histiocytose à tous les stades, la présence de surcharge lipidique ou d'ésoinophiles étant un élément inconstant.

A l'heure actuelle, les observations publiées sont très difficiles à classer dans l'un des cadres initiaux et représentent des formes de passage d'une phase à l'autre où coexistent cellules éosinophiles et cellules spumeuses par exemple : histiocytaire.

Cette cellule volumineuse, représentatrice de l'histiocytose X, a certains caractères morphologiques définis, communs aux formes aigües, subaigües ou chroniques:

1) le noyau n'est jamais normal, mais irrégulier, de forme tourmentée. Il est souvent bi ou plurilobé car encoché ou replié sur lui-même. Le nucléole est toujours parfaitement visible. La chromatine est fine, faisant apparaitre le noyau pâle. Les images de mitose sont peu fréquentes ;

2) le cytoplasme est assez abondant, peu chromophile. Il est limité par une membrane cytoplasmique bien définie. La présence fréquente d'un abondant matériel lipidique est remarquable, témoignant de l'activité phagocytaire intense de ces cellules, trait caractéristique de la lignée histiocytaire. Mais cette lipidisation, ne survient que dans la phase subaigüe

de la maladie. Par ailleurs, le cytoplasme serait moins abondant en période subaigüe.

L'aspect des lésions histologiques varie quelque peu avec le siège de ces lésions :

1°) les localisations osseuses que l'on voit dans le granulome éosinophile et la maladie de Hand-Schüller-Christian le plus souvent, sont des zones circonscrites de destruction d'os avec quelquefois néoformation périphérique de l'os. Elles sont le siège de processus granulomateux avec zones de nécrose et cellules leucocytaires surtout éosinophiles.

Il y a souvent destruction de la trame osseuse.

Les histiocytes y sont plus fréquemment plurinucléés.

L'image observée dans le granulome éosinophile de l'os n'est qu'une réplique de celle observée dans l'histiocytose X disséminée. Elle n'en diffère que par le fait qu'elle est unique et solitaire. Néanmoins, le granulome éosinophile de l'os, s'il reste souvent solitaire chez l'adulte, doit être considéré chez l'enfant comme le premier signe d'une histiocytose disséminée.

2°) les lésions cutanées histologiques constituent un élément distinctif de l'histiocytose X dans le cadre général des réticuloses. Il y existe d'importants aggrégats localisés d'histiocytes monomorphes d'apparence, mononucléés et surtout limités à la partie supérieure du derme.

Des auteurs américains ont rapporté 3 cas d'histiocytose X avec lésions cutanées, qu'ils ont observés au micros-

cope électronique. Ils ont trouvés ce qu'en même temps d'autres auteurs comme Turiaf et Basset en France, rapportaient concernant les lésions pulmonaires et osseuses de l'histiocytose X à l'un des 3 stades évolutifs, à savoir des "structures filamenteuses", siégeant le plus souvent près de la membrane cytoplasmique.

Elles apparaissent comme des membranes parallèles, bien ordonnées. Leur longueur est variable selon l'incidence des coupes (1 à 2 μ), leur diamètre serait très constant : 420 Å . Leur paroi externe est faite de deux lignes parallèles distantes d'environ 40 Å , dont la plus interne est régulièrement fenestrée, ce qui semble conférer à l'ensemble une symétrie hélicoïdale.

Une dilatation sacculaire d'une extrémité fut plusieurs fois observée. La membrane recouvrant cette dilatation est continue avec la membrane externe du filament.

Selon Turiaf et Basset, qui les ont décrites les premiers en 1965, ces structures filamenteuses représenteraient des particules tubulaires d'un virus non identifié.

Mais, cette conception n'est absolument pas admise par tous. A la lumière des travaux de Wolff surtout, il apparait que l'on observe également dans les cellules de Langerhans des structures filamenteuses pratiquement similaires à quelques Å près.

Il semble donc en définitive que du point de vue morphologique, il ne s'agirait non pas d'une "structure para-

cristalline à symétrie hélicoïdale", mais plutôt de structures en forme de disque plat ou courbé, probablement paracristallines.

La similitude non négligeable des cellules de Langerhans et de ces cellules histiocytaires reste cependant inexpliquée à l'heure actuelle. Il semble peu probable que ces cellules observées dans l'histiocytose X dérivent des cellules de Langerhans uniquement présentes dans l'épiderme car on ne pourrait expliquer leur présence lors d'atteintes osseuses ou pulmonaires. Il est plus plausible de concevoir pour ces deux types de cellules, un ascendant commun.

L'histiocyte serait cette cellule d'origine.

Malgré tout, l'intéret pratique de la découverte de ces structures filamenteuses réside:

1- dans le fait que c'est un argument de diagnostic supplémentaire d'histiocytose X ;

2- et que cela prouve d'une nouvelle manière l'unicité des 3 syndromes de l'histiocytose X.

3°) les lésions histologiques des ganglions débutent dans les sinus sans les détériorer totalement. Elles ne détruisent pas complètement leur architecture, ce qui les distinguent des processus malins. La localisation intersinusoïdale de l'infiltrat histiocytaire distingue l'histiocytose X de l'hyperplasie réactionnelle non spécifique.

4°) Dans la moelle, la rate, il existe une prolifération histiocytaire avec un degré de lipidisation variable selon le stade évolutif, et surtout il y a toujours une préser-

vation de l'architecture générale, et jamais de cellules anormales, d'aspect malin.

5°) Les lésions pulmonaires réalisent le "Honey Comb Lung" ou images en rayons de miel, décrit en 1949 par Parkinson à propos des lésions pulmonaires au cours d'une maladie de Hand-Schüller-Christian. Il s'agit d'images réticulaires et nodulaires, associées souvent à des images aréolaires et à des microcavités, ce qui explique la possibilité d'un pneumothorax spontané lors de l'évolution de la maladie.

Ces lésions pulmonaires peuvent être isolées et révélées par un pneumothorax (40 cas depuis celui de Farniacci en 1951). Elles peuvent évoluer aussi à bas bruit vers la fibrose pulmonaire diffuse, le syndrome obstructif et le grand emphysème.

Les coupes histologiques montrent les cellules histiocytaires habituelles, accompagnées de lymphocytes, de plasmocytes, d'éosinophiles ou plus tardivement d'une prolifération fibroblastique.

Cette infiltration granulomateuse intéresse non seulement les septums alvéolaires, mais les parois bronchiolaires et aussi les petites et moyennes branches de l'artère pulmonaire

Pour certains auteurs dont William Fiffer, Auld, il semble logique de croire que l'histiocytose X pulmonaire est une expression d'hypersensibilité. Il rapporte deux cas qui tendent à soutenir cette thèse. L'histologie présentant certains caractères communs avec celle observé lors d'un syndrome de

Loeffler : lésions d'artérite nécrosante, importante infiltration éosinophilique, ces lésions rappellent aussi celles de la périartérite noueuse.

Au terme de cette étude histologique des lésions rencontrées au cours des divers syndromes cliniques entrant dans le cadre de l'histiocytose X, il apparait que ces lésions ont toute un substratum commun et constant, la réaction histiocytaire, qui affirme l'unicité de ces maladies.

Les caractères histologiques précis rencontrés permettent également de faire le diagnostic différentiel avec d'autres réticuloses,

en particulier : les réticuloses malignes : où les lésions ganglionnaires sont une infiltration péricapsulaire sans oblitération des sinus. Dans les localisations cutanées, l'atypie cellulaire y est plus fréquente, et les infiltrats sont localisés dans les couches plus profondes du derme et n'évoluent aucunement vers la partie supérieure de ce derme, trait caractéristique de l'histiocytose X.

A ces signes histologiques, s'ajoutent des différences cliniques :

- l'issue inéluctablement fatale à brève échéance,
- les lésions squelettiques y sont exceptionnelles,
- la fièvre, l'hépatosplénomégalie en sont les éléments pathognomoniques.
- l'atteinte sanguine exceptionnelle et en tous cas tardive dans l'histiocytose X aiguë généralisée est au premier

plan des réticuloses malignes, créant des formes de passage avec les leucoses à monocytes. Il n'existe, en effet, aucune observation de maladie de Lettere-Siwe évoluant dans un syndrome leucémique.

Si la maladie de Hodgkin pose quelquefois des problèmes diagnostiques avec l'histiocytose X, on parvient malgré tout plus aisément que dans les réticuloses malignes à distinguer l'histiocyte quelquefois plurinucléé et volumineux de l'histiocytose X de la cellule de Sternberg.

Quant au problème étiologique, malgré les acquisitions récentes relatives à l'unicité de la maladie et à l'aspect histologique des lésions, il reste entier.

De nombreuses hypothèses ont été émises tour à tour par certains auteurs, puis refutées.

L'hypothèse d'une maladie congénitale et héréditaire doit être refutée, de même que celle d'une erreur primitive du métabolisme des lipides. L'histiocytose X est parfaitement différente des dysplipoïdoses.

Nous avons déjà vu que l'histiocytose X n'appartient pas à la catégorie des cancers, des réticuloses malignes, tout d'abord par la différence fondamentale du pronostic, toujours malin dans la réticulo-leucose, et aussi par les aspects cliniques différents et les lésions histologiques spécifiques de l'histiocytose X.

La théorie infectieuse avait séduit Lichtenstein entre autres auteurs pour de nombreuses raisons :

a)- cliniques tout d'abord;
- fréquence de la fièvre,
- de l'atteinte pulmonaire, otitique,
- cutanée, ganglionnaire,

b)- biologiques, ensuite :
- augmentation fréquente mais non constante des alpha 2 globulines sanguines ,

c)- histologiques, aussi :
- constatation d'une granulomatose,

d)- et thérapeutiques, enfin :

- l'antibiothérapie intensive a permis à certains malades de voir évoluer leur maladie favorablement. En fait, il est apparu que l'antibiothérapie ne fait que prévenir ou guérir les phénomènes de surinfections pulmonaires ou cutanées éventuelles, mais non la cause de ces transformations.

La théorie virale soulevée récemment en 1965, par Turiaf et Basset, sur la constatation au microscope électronique de structures filamenteuses à symétrie hélicoïdale, ne peut plus actuellement être retenue.

Une étiologie allergique a aussi été émise. Elle était fondée sur des similitudes histologiques avec les phénomènes d'hypersensibilité .

Récemment, c'est Auld qui a insisté sur ce point :

- infiltration éosinophilique importante,
- lésions d'artérite nécrosante,

ce qui rappelle les lésions de périartérite noueuse ou du syndrome de Loeffler.

Quant au rôle que l'on a fait jouer au traumatisme dans la génèse de cette maladie, il se réduit en fait à une circonstance de découverte des lésions.

Donc, l'étiologie de l'histiocytose X restée mystérieuse constitue le prochain but à atteindre lors des recherches scientifiques à venir.

Le traitement de l'histiocytose X, d'étiologie inconnue, va donc être symptomatique d'une part et purement empirique d'autre part.

Les moyens de réanimation cardiovasculaires ou respiratoires habituels et généraux seront très appréciés et utiles pour franchir des caps d'évolution aigüe de la maladie, où le pronostic vital est en jeu dans l'immédiat : pneumothorax , défaillance cardiaque, asphyxie aigüe par exemple.

La cure chirurgicale du granulome éosinophile de l'os est un traitement symptomatique et curatif à la fois, de façon mystérieuse d'ailleurs. Il faut néanmoins noter que ces géodes osseuses laissées sans thérapeutique, évoluent spontanément mais plus lentement qu'après curetage, vers le même stade de guérison : comblement et disparition de la lésion.

Lors de lésions osseuses graves, comme les platyspondylies, une thérapeutique orthopédique, par coquille plâtrée et immobilisation par exemple, va permettre d'attendre la stabilisation du processus évolutif et la consolidation osseuse qui permettront de nouveau une motilité normale. Telle fut notre conduite pour l'enfant Frédéric (observ. n° 4).

Dans le cas d'un diabète insipide qui rentre plus précisément dans le cadre de l'histiocytose X disséminée chronique, la post-hypophyse permet au malade d'avoir une vie subnormale. Mais en aucun cas, elle ne fait répresser ce diabète. Une fois installé, il est irréversible, mais sensible à la post hypophyse. Parmi nos cas personnels un seul enfant, Philippe L..

(observ. N° 5), a présenté un diabète insipide, mais compatible avec une vie normale, et que nous n'avons pas jugé bon de traiter par les extraits hypophysaires, mais que nous continuons à surveiller.

Quant au traitement étiologique empirique, il semble qu'actuellement la tendance soit de traiter par les antimitotiques, et surtout la Vincaleucoblastine ou Velbé (Pr Alagille).

Les corticoïdes ont également été prescrits avec plus ou moins de succès selon les cas. En fait, ils n'ont aucune action thérapeutique vraiment étiologique. Ils ne sont qu'un frein évolutif, une thérapeutique appliquée lorsque l'état général est très altéré, pour apporter un meilleur confort au malade.

Parmi nos observations, on note un cas avec traitement corticoïde dont l'indication, la posologie, la conduite ont été discutées et raisonnées et qui a eu un effet indéniable sur l'état général : observation n° 11, J... Eric.:

- corticothérapie de mars 1969 à novembre 1970 : 2 mg / Kg.

L'essai d'arrêt du traitement corticoïde en juin 1969 va se traduire par une reprise des signes fonctionnels et radiologiques pulmonaires, et en septembre 1969, par une reprise des signes cutanés.

Leur arrêt a été réalisé définitivement en novembre 1970.

Quant aux antimitotiques, ils ont été administrés

durant 18 mois (du 26.3.69 au 13.4.71), à la dose de 0,2 à 0,3 mg/ Kg, en injection intra-veineuse hebdomadaire, sous surveillance hématologique régulière, soit une dose totale de 170,5 mg de Velbé en injection intra-veineuse.

La vincaleucoblastine a également été administrée à l'enfant J... Frédéric (Observ. n° 4), qui présentait un granulome éosinophile à localisations multiples.

La durée du traitement et la posologie employée furent les mêmes que dans l'observation précédente :

- 3 mg Velbé par injection intra-veineuse par semaine, durant le période du 9.7.67 au 6.12.68.

Soit une dose totale de 180 mg reçue en 18 mois.

Dans nos observations, aucun autre enfant présentant un granulome éosinophile de l'os n'avait été traité autrement que par le curetage biopsique.

Ces deux cas particuliers avaient été traités pour des raisons précises :

- Frédéric J... eu raison du nombre des localisations initiales du granulome éosinophile et de la découverte quelques mois plus tard de nouvelles atteintes osseuses ;
- Eric J.., lui, avait reçu un traitement corticoïde en raison de l'atteinte profonde de l'état général au début de la maladie. La thérapeutique antimitotique , elle, fut appliquée en raison de la diffusion de l'atteinte à plusieurs appareils : atteinte cutanée, pulmonaire et osseuse.

Il est à noter que dans ces 2 cas, de pronostic grave au début de maladie, l'évolution est actuellement très favorable avec respectivement 2 ans 1/2, et 4 ans de recul. Il n'est apparu durant le traitement aucune autre localisation osseuse de granulome éosinophile pour Frédéric J... et la maladie d'Eric J... aigüe tout d'abord, est progressivement passée à la chronicité, en perdant ses caractères de gravité initiaux.

Par ailleurs, l'arrêt du traitement, après une durée de 18 mois pour chacun, n'a été marqué pour aucun des 2 par une reprise évolutive et ceci avec un recul de 2 ans 1/2 pour l'un, et 4 ans pour l'autre.

La tendance actuelle générale a évolué quelque peu dans la prescription du traitement des formes chroniques ou isolées.

On est enclin à considérer même une seule atteinte osseuse comme le début d'une histiocytose X avec tous les risques que cette maladie comporte, d'évolution vers l'acutisation, de dissémination du processus pathologique.

Parallèlement, la tendance est de traiter systématiquement par les antimitotiques les enfants présentant un granulome éosinophile à localisation unique.

C'est ainsi, que dans le service de clinique pédiatrique, il nous a été donné de découvrir très récemment un nouveau cas de granulome éosinophile de l'os, localisé au maxillaire inférieur, survenant chez un enfant en parfait été général

sans aucune autre atteinte, ni osseuse, ni cutanée, ni pulmonaire, sans signe biologique d'évolutivité.

Cet enfant a reçu, et recevra malgré cela, un traitement antimitotique (Vincaleucoblastine), selon le même protocole que dans les 2 cas relatés ci-dessus.

C O N C L U S I O N

On peut redire s'il en est encore besoin que plusieurs de nos observations illustrent bien l'unicité des trois syndromes formant l'histiocytose X.

De plus, ce travail montre aussi le bien fondé de la distinction établie entre l'histiocytose X et les réticuloses malignes.

En effet, 3 de nos cas, graves au début, soit par la multiplicité des atteintes osseuses, soit par la multiplicité des systèmes atteints, soit par la sévérité de l'atteinte générale, ont évolué sous traitement antimitotique et pour l'un corticoïde, vers l'arrêt de l'évolutivité et la réparation lente des lésions osseuses réversibles.

Il reste malgré tout les cas sévères, avec décès qui sont survenus très rapidement après la découverte de la maladie, presque toujours sans qu'aucun traitement autre que symptomatique n'ait pu être administré, surtout chez des enfants jeunes, voire des nouveaux-né ou des nourrissons.

VU, le Président de thèse,

Professeur M. FANDRE.

VU et permis d'imprimer,

Le Doyen,
Président de l'E.P.C.S.C.

Professeur H. GEOFFROY

B I B L I O G R A P H I E

1 - BERNARD R., ROUSSEL A. et OLMER M.J.

Pronostic actuel des réticuloses aigües et subaigües.

Pédiatrie, T. XVI, 1961, 72-79.

2 - BESOMBES J.P.

Histiocytoses X de l'enfant.

Thèse Toulouse, 1963.

3 - BRYER B., STOESSLE E. et ARCAY M.

Réticulose histiocytaire maligne, ou réticulo-sarcomatose.

Présentation d'un malade de 2 ans.

Arch. Franç. de Pédiatrie, T. XVII, n° 3, 1960, 416-417.

4 - CAULET T., FANDRE M., COFFIN R., ADNET J.J., LEFAUCHER C., PENNAFORTE F. et PUIG M. Th.

Granulome éosinophile des os. Documents anatomo-cliniques à propos de 4 observations.

Ann. de Méd. et de Pharm. de REIMS, Juin 1967, 2, 107-113.

5 - DENYS P. et HALLET J.

Hand-Schüller-Christian ou Letterer-Siwe.

Arch. Franç. de Pédiatrie, T. XVII, n° 8, 1960, 1043-1050.

6 - ENRIQUEZ Pablo, David C. DAHLIN, A.B. BAYLES, Edward D. HENDERSON ;
Histiocytoses X a clinical Study.
Mayo Clinic Proc., 1967, 42, 88-99

7 - FANDRE M., CAULET T., COFFIN R., PENNAFORTE F., ADNET J.J. et HOPFNER C.
Réticulose pulmonaire.
Ann. de Méd. et de Pharm. de REIMS, T. III, Juin 1968, 127-134

8 - FARRIAUX J.P., BOUVY G., O.FOVET-POINGT, FONTAINE G., CLAY A., DUPONT A. et GOSSELIN B.
Les formes disséminées de l'histiocytose "X".
Pédiatrie, T. XXV, n° 4, 1970, 359-375.

9 - FIFER William R.
Atypical Primary Pulmonary Histiocytoses "X".
American Revue, Respirator Diseases, 1963, 87, 568-575.

10 - FILLIORI M., LAMAS H. et SABATINI R.
Réticulose pulmonaire révélée par un emphysème médiastinal chez une fillette de 2 ans 1/2.
Arch. Franç. de Pédiatrie, T. XVIII, n& 8, 1961, 1038-1044.

11 - FONTAN A., VERGER P., BENTEGEAT J., Melle LASSERRE M. et BATTIN J.
Maladie de Letterer-Siwe et réticulose cutanée et pulmonaire (Forme de Julien Marie).
Ann. de Péd. Semaine des Hopitaux de PARIS, n° 27-..,
Mai 1961, 253-257.

12 - FONTAN A., VERGER P., BENTEGEAT J., MOULINIER J. et Mme BONNIN-MARTIN.

A propos de deux cas de réticulose histiomonocytaire à évolution subaigüe chez l'enfant.

Ann. de Péd. Semaine des Hopitaux de PARIS, n° 27-5, 5 Mai 1961, 247-252.

13 - GENEVRIER R., MIGNOT J., DEILLER J. et BOURGEOIS M.

Les localisations pulmonaires des histiocytoses X.

Semaine des Hopitaux , Juillet 1966, 42, 1983-1987.

14 - GILLOT F., TUSQUES J., COLLET M., PRODAL G. et BODIN G.

Nouveaux cas d'histiocytose X avec étude en microscopie électronique.

Arch. Franç. de Péd., n° 9, 1968, 1073-1081.

15 - GRAVELEAU D., NGUYEN-NGOC-HUY, TRAN-LU-Y, Mme NGUYEN-THI-LONG et MAHOUDEAU D.

Les"réticuloses X". A propos de 9 observations.

Semaine des Hopitaux, Mars 1960, 15, 932-950.

16 - GRISLAIN J.R., TUSQUES J., PERRANGER (de) P., et PRODAL G.

Un nouveau cas de réticulose X étudié en microscopie optique et électronique.

Pédiatrie T. XXIV, Janv. Fév. 1969, 87-95.

17 - HOPFNER C., CAULET T., PLUOT M., PENNAFORTE F. et AINET J.J.
Trois cas de réticulose disséminée chez l'enfant ,
Anatomie pathologique des localisations pulmonaires.
Arch. d'Ana. Path., 1969, 17, 91-99.

18 -LETTERER-SIWE disease and HAND SCHULLER CHRISTIAN disease as related manifestations of a swigle nosologic entity.
Histiocytoses X integration of éosinophilic granuloma of lone.
Arch, Path., 1953, 56, 84-102.

19 - JULIEN MARIE, HENNEQUET A., LEVEQUE B., DEBAUCHEZ Cl., DESBOIS Cl. et WATCHI J.M.
La réticulose histiocytaire du nourrisson ou Malade de Letterer-Siwe. Etude clinique et thérapeutique.
Ann. de Péd. , nov. 1968, 681-689 6.

20 - MATHE G. et CATTAN A.
Les leucémies à monocytes des enfants.
Méd. inf. , Août-Sept. 1962, 7, 421-425.

21 -MAURO AMATO
Diagnostic différentiel entre l'histiocytopathie maligne du nouveau-né et la leucémie congénitale.
Arch. Franç. de Péd., T. XXI, n°2, 1964, 212-218.

22 - N.BICKERS John, Howard A. BUECHNER, et Perry J.EKMAN.
Pulmonary Eosinophilic Granuloma.
Its natural History and Prognosis.
Amer. Rev. Resp. Dis., 1962, 85, 211-219.

23 - NEZELOF Ch.

L'histiocytose X.

Rev. Franç. D'Etudes Clin. et Biolog., 1966, XI, 22-39.

24 -,NEZELOF Ch. et GUIBERT Cl.

L'histiocytose X. Nosologie et Pronostic.

Arch. Franç. de Péd., T. XX, 1963, n° 9, 1063-1103.

25 - PASQUALE A. CANCILLA, MD, M. EUGENE LABEY MD, and WILLIAM H. CAMES, MD.

Cutaneous lesions of Letterer-Siwe Disease Election microcopic Study.

Cancer, nov. 1967, 11, 1986-1991.

26 - PALEY P.Y. et EVEILLARD C.

Maladie de Hand-Schüller-Christian avec participation pulmonaire importante et pneumothorax spontané.

Journal Franç. de Méd. , Janvier 1960, 351-359.

27 - A. RITTER Raymond.

Histiocytoses X,A case report virth Election microscopic observations.

Cancer, 1966, vol. 19, n°8, 1155-1164.

28 - RAPPORT Henry, MD.

Tumors of the hematopoïetic system.

29 - TURIAF J. et BASSET M.

L'actualité sur l'histiocytose X pulmonaire.Aspects nosologique et étiologique.

Europa Medica, Avril 1967, 4, 275-287.

30 - TURPIN R., VERON P., BOCQUET L., CORIN R., CAILLE L., LAFOURCADE J., ROUSTAN B. et CRUVEILLIER J.

Maladie granulomateuse histiocytaire (histiocytose X)
A propos de 2 observations.
Ann. de Péd. Semaine des Hopitaux, Janvier 1965, 1, 5-24.

31 - TURPIN R., VERON J., BOCQUET L., CORIN R., CAILLE B., LAFOURCADE J., ROUSTAN B., et CRUVEILLIER J.

Maladie granulomateuse histiocytaire (histiocytose X)
A propos de 2 observations.
Ann. de Péd. , 2 Janvier 1965, 5-23.

32 - UZZAN D., COLLET A., Mme NORMAND, DESBORDES J. et LEBLANC J.

Etude clinique et par microscopie électronique de deux observations de poumons en "rayons de miel".
Journal Franç. de Méd. et de Chirur. Thoraciques, 1967, 21, 609-630.

33 - VOISIN C., DUPONT A., WALLAERT C. et GOSSELIN B.

Histiocytose X à localisation pulmonaire isolée.
Etude en microscopie électronique.
Lille Médical, Fév. 1969, XIV, n° 2, 189-194.

TABLE DES MATIERES

	Pages :
Introduction -	1
Rappel histologique - - - - - - - - - - - - - - - - -	2
Historique -	5
Analyse des observations - - - - - - - - - - - - - -	14
Revue d'ensemble de la maladie - - - - - - - - - -	60
Problème étiologique - - - - - - - - - - - - - - - -	77
Attitude thérapeutique - - - - - - - - - - - - - - -	79
Conclusion -	84
Bibliographie -	86